



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE $\triangle$
180490

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 12



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Mireille MICLOT

le 28 Février 2005

Evolution de l'information donnée au prescripteur : L'expérience du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine sur une période de 10 ans

Examineurs de la thèse :

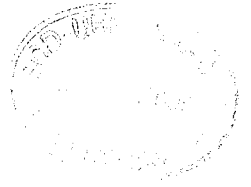
M. P. GILLET	Professeur	Président
M. G. THIBAUT	Professeur	} Juges
M. A. BELLOU	Professeur	
M. P. TRECHOT	Docteur	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 251067 5



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Mireille MICLOT

le 28 Février 2005

Evolution de l'information donnée au prescripteur : L'expérience du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine sur une période de 10 ans

Examineurs de la thèse :

M. P. GILLET	Professeur	Président
M. G. THIBAUT	Professeur	} Juges
M. A. BELLOU	Professeur	
M. P. TRECHOT	Docteur	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale et de Pharmacologie clinique

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Nous avons été très sensible à votre accueil
toujours bienveillant.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre
vive reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur G. THIBAUT

Professeur Emérite de Médecine Interne

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur A. BELLOU

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Nous sommes honorée de vous compter parmi nos juges et vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

Nous vous exprimons notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur P. TRECHOT

Praticien Hospitalier

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail.

Qu'il soit le témoignage de notre reconnaissance pour votre confiance et de notre profonde estime.

A L'Equipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Pour votre accueil et votre gentillesse pendant la
durée de ce travail.

A Mademoiselle le Docteur P. GAGLIARDI

Pour votre bienveillance et votre profonde
humanité.

A Monsieur le Docteur D. BACK

Pour ton soutien et ton sens pédagogique.
Avec toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur J.M. DIVO

Pour votre accueil chaleureux et votre confiance.

A Sophie, ma fille

Avec tout mon amour.

A ma Mère

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection et de toute ma reconnaissance pour ta tendresse et ta générosité.

A mon Père

Trop tôt disparu, tu nous éclaires de ton intelligence, modèle de tolérance, de rigueur et d'honnêteté intellectuelles.

A Christine, ma sœur et amie

Esprit vif et créatif. Ton souvenir reste vivant par tes tableaux et tes écrits.

A mes sœurs et leur famille

Avec l'affection qui nous lie.

A Jacques, mon frère

Avec mes remerciements pour tes conseils judicieux.

A ma famille

A mes amis

A Madame V. Herate

Vous avez assuré avec patience la présentation définitive de cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION	22
PARTIE I	24
I – HISTORIQUE	25
II – DEFINITIONS	27
1) Définition de la PV	27
1.1 - Article R.5144-1	27
1.2 - L'article R.5144-2	27
1.3 - Le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004	28
2) Définition d'un médicament à usage humain	28
3) Définition de l'effet indésirable médicamenteux (EIM)	28
III – LE RESEAU DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS	29
A – LE SYSTEME NATIONAL DE PV	29
1) L'ensemble des professionnels de santé : obligation de signalement	29
2) Les CRPV	32
2.1 – Définition.....	32
2.2 – Missions.....	32
a) Article R. 5144-14.....	32
b) Article R. 5144-15	33
3) AFSSAPS – Commission Nationale (CN) – Comité Technique (CT)	33
3.1 - La commission Nationale (CN).....	34
3.2 - Le Comité Technique (CT)	34
3.3 - L'AFSSAPS	35
B – PLACE DU SYSTEME FRANÇAIS AU SEIN DE L'EUROPE ET DU MONDE	36
1) L'organisation Mondiale de la Santé (OMS)	37
2) L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments : EMEA	37
2.1 - Cadre législatif	37
2.2 - Transmissions des données	38
IV – METHODES EN PV	39
1) La notification spontanée des EIM	39
1.1 – Définition.....	39
1.2 - Recueil des informations.....	39
1.3 - Etablissement de la notification.....	40
1.4 – Intérêt.....	40
1.5 – Limites	41

2) Imputabilité	41
2.1 - Imputabilité intrinsèque	41
a) Les critères chronologiques	42
b) Les critères sémiologiques	43
c) Le score d'imputabilité intrinsèque	43
2.2 – L'imputabilité extrinsèque	43
3) La Banque Française de Pharmacovigilance (BQF)	46
3.1 – Codage.....	46
3.2 – Croissance.....	46
3.3 – Intérêt.....	47
4) Les enquêtes de PV : pharmacoépidémiologie appliquée à la PV	47
4.1 – Les études transversales ou de prévalence.....	48
a) L'étude de prévalence de la iatrogénie médicamenteuse dans les hôpitaux publics français...	48
b) autre exemple	48
4.2 - Les études prospectives ou de cohorte	48
a) Soit non comparatives.....	49
b) Soit comparatives.....	49
4.3 - Les études rétrospectives.....	50
a) Non comparatives.....	50
b) Comparatives	51
4.4 – Critères de choix entre étude de cohorte et étude cas-témoin.....	52
4.5 – Cas particuliers	52
a) La méthode capture-recapture	53
b) La méta-analyse	53
4.6 – Problème des données informatisées.....	53
V – MISSION D'INFORMATION DES CRPV	54
A – PROGRESSION DU ROLE D'INFORMATION DES CRPV	54
B – MODALITES DE LA DEMANDE D'INFORMATION	56
1) Origine des questions et supports d'interrogation	56
1.1 – Les demandes de renseignement émanent principalement	56
1.2 – Les supports.....	56
1.3 – Les questions	57
a) Questions sur les EIM	57
b) Questions sur la grossesse.....	57
c) Questions sur le bon usage des médicaments.....	58
1.4 – Les réponses	58
a) La recherche bibliographique	58
b) Les réponses sont rédigées	58
c) Les CRPV doivent tenir un registre des demandes	59
1.5 – La gestion des questions.....	59
1.6 – Les consultations de PV	59
1.7 - Les activités d'information collective.....	59
1.8 – Intérêt : prévention des EIM évitables.....	60
a) L'éducation des professionnels de santé	60
b) L'éducation des patients.....	60

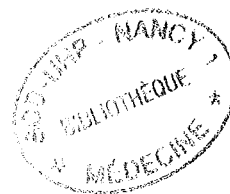
PARTIE II	62
I – BUT DE L’ETUDE	63
II – METHODES	63
1) Les question ou demandes de renseignement	63
1.1 – Définition d’une question	63
1.2 – Critères d’inclusion des questions.....	64
1.3 – Les questions exclues	65
2) Les sources bibliographiques	65
2.1 – Incluses	65
2.2 – Exclues	66
3) Déroulement de l’étude	66
III – RESULTATS DE NOTRE ETUDE	67
A – RESULTATS QUANTITATIFS	67
1) Nombre de questions posées au CRPV, par année et sur les 10 ans	67
2) Nombre et taux de questions B $\ominus$ dans l’année où elles sont posées et sur les 10 ans	67
3) Nombre et taux de questions positivées dans les ouvrages de l’année 2000, par année et sur les 10 ans	68
4) Nombre et taux des questions positivées dans le Vidal de 2000	68
5) Nombre et taux de questions restant B $\ominus$ après recherche dans le Vidal 2000 et positivées dans les autres ouvrages	68
5.1 – Dans le Martindale 1999.....	69
5.2 – Dans le PDR 2000	69
5.3 – Dans X Réactions 2000	69
B – RESULTATS QUALITATIFS	77
1) Répartition par classes médicamenteuses des 360 questions B $\oplus$ en 2000	77
2) Répartition par organes – cibles des 360 questions B $\oplus$ en 2000	79
3) Répartition par effet indésirable des 360 questions B $\oplus$ en 2000	81
4) Répartition des suspicions d’EI positivées en 2000 dans les 3 classes médicamenteuses les plus souvent concernées	83
4.1 – Médicaments à visée cardiovasculaire	83
a) Bêtabloquants	84
b) Antiarythmiques.....	84
c) Dérivés nitrés	85
d) Inhibiteurs calciques	86
e) Inhibiteurs de l’Enzyme de Conversion (IEC)	87

f) Antihypertenseurs centraux	87
g) Antihypertenseurs vasodilatateurs	88
h) Digitaliques	88
i) Vasodilatateurs et anti-ischémiques.....	88
4.2 – Médicaments à visée neuropsychique	89
a) Neuroleptiques	89
b) Anxiolytiques : benzodiazépines.....	89
c) Autres anxiolytiques.....	90
d) Hypnotiques	90
e) Antidépresseurs imipraminiques	91
f) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	91
g) Autres antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO	91
h) Antiépileptiques barbituriques	92
i) Autres antiépileptiques.....	92
j) Antiparkinsoniens	92
k) Antimigraigneux	92
4.3 – Médicaments à visée anti-infectieuse.....	93
a) Bêta-lactamines : Pénicillines résistantes aux pénicillinases.....	93
b) Bêta-lactamines : Céphalosporines	93
c) Aminosides.....	93
d) Macrolides	93
e) Quinolones de 1 ^{ère} génération.....	94
f) Fluoroquinolones	94
g) Antibiotiques glycopeptidiques.....	94
h) Nitro-5-Imidazolés	94
i) Sulfamides	95
j) Antituberculeux	95
k) Divers antibactériens	95
l) Antiviraux.....	95
m) Antiviraux du VIH inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase	96
n) Antifongiques.....	96
o) Antipaludiques	96

PARTIE III DISCUSSION 97

I – BIAIS ET GESTION DES BIAIS	98
1) Tenant au type d'étude	98
2) Tenant au recueil des questions	98
3) Tenant aux sources bibliographiques	98
4) Tenant au traitement des questions	99
5) Tenant aux médicaments	100
6) Tenant aux SEI	101
II – DISCUSSION DES RESULTATS QUANTITATIFS	101
III – DISCUSSION DES RESULTATS QUALITATIFS	103
1) Les classes médicamenteuses	103
2) Les patients polymédiqués	103
3) Les organes – cibles	106

3.1 – Croisement des 3 organes-cibles et des 3 classes médicamenteuses concernés le plus fréquemment par les questions B⊕ en 2000	106
3.2 – Couples médicaments – EI parus dans le Vidal de 2000.....	107
3.3 – Nombre de RCP modifiés.....	109
IV – MODIFICATIONS DU RCP ET DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	110
1) Critères de modification du RCP	110
2) Données de la littérature avant modification du RCP :	
étude de 3 exemples B⊕ dans le Vidal de 2000	111
2.1 – Fluconazole – cytolyse	111
2.2 – Captopril – anémie	112
2.3 – Ofloxacine – hépatite.....	113
3) Questions B⊕ dans le Vidal de 2000, étudiées dans le Vidal de 2003	113
3.1 – Questions B⊕ dans le Vidal de 2000 et B⊕ dans les autres ouvrages de 2000.....	113
3.2 – Questions B⊕ en 2000 : dans tous les ouvrages étudiés.....	114
4) Conclusion	116
V – INTERET D'UNE BASE DE DONNEES DES DEMANDES DE RENSEIGNEMENT ET DES REPONSES	119
1) Logiciel commun aux CRPV	119
2) But	120
CONCLUSION	121
BIBLIOGRAPHIE	123
ANNEXES	149



INTRODUCTION

La pharmacovigilance est une science récente qui peut se définir comme "l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments utilisés à dose thérapeutique".

L'originalité du système français de pharmacovigilance tient à son organisation à la fois régionalisée dans le recueil des informations et centralisée dans sa gestion. Il repose sur un réseau de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour lesquels l'activité de renseignement occupe une place importante.

Le but de notre travail est de rechercher si une demande de renseignement faite au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy devient par la suite un effet indésirable médicamenteux reconnu et, dans ce cas, l'impact de sa publication dans la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Dans la première partie, nous définirons la pharmacovigilance, son organisation, ses missions et ses méthodes, puis les modalités de l'information assurée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Dans la deuxième partie, nous décrirons notre étude proprement dite : nous avons recensé, année par année, de 1983 à 1992, les questions relatives aux suspicions d'effet indésirable médicamenteux, non résolues avec les ouvrages de l'année considérée. Nous les avons ensuite analysées avec ces mêmes ouvrages actualisés en 1999 et 2000.

Nous présenterons alors :

- Les résultats quantitatifs, par année, des questions non résolues de 1983 à 1992 et pour lesquelles sont retrouvées des références bibliographiques en 1999 et en 2000.
- Les résultats qualitatifs des classes médicamenteuses et des organes-cibles les plus souvent intéressés par les effets indésirables médicamenteux non détectés dans la bibliographie de l'année considérée et connus actuellement. De même pour les différents types d'effets indésirables.

La troisième partie portera sur la discussion des résultats de notre étude. Et, à partir de plusieurs exemples issus de celle-ci, nous envisagerons le rôle de "catalyseur" que peut jouer la publication d'un effet indésirable dans les modifications du "Résumé des Caractéristiques du Produit".

PARTIE I

I – HISTORIQUE

Suite au drame du thalidomide en 1962 (52, 131), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) faisait adopter un programme visant à promouvoir des échanges de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, ainsi que les moyens d'organiser le recueil systématique de ces renseignements.

En 1967, elle initiait un système international de détection des « réactions adverses aux médicaments » avec mise « sur mémoire » des informations.

En 1974, le Conseil de l'Europe adoptait une résolution sur les effets secondaires des médicaments, incitant les Etats-membres à créer et maintenir un système organisé de traitement et de communication des informations.

En 1972, la création d'un Centre National de Pharmacovigilance était envisagée en France (45, 126). Plusieurs années furent nécessaires pour que ce nouvel état d'esprit se concrétise par la mise en place de structures institutionnelles et de moyens méthodologiques. (190)

En 1976, six Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance étaient coordonnés par une Commission Technique qui avait, entre autres, un rôle de proposition auprès du Ministre de la Santé (12, 76). Leur nombre s'étendit à 15 en quelques années et la loi du 7 juillet 1980 modifiant le Code de la Santé donna une base légale à la pharmacovigilance (PV) (55, 205).

Cette organisation fut progressivement remaniée jusqu'en 1995 pour prendre sa forme actuelle soit :

- 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) couvrant l'ensemble du territoire national,
- un Comité Technique de PV (CT),
- une Commission nationale de PV (CN).

La mise en œuvre de ce système est assurée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) se substituant à l'Agence du Médicament en 1999. Ses missions sont étendues à l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme, soumis ou non à autorisation de mise sur le marché (AMM), les cosmétiques compris.

4 décrets importants ont donné une définition réglementaire à la PV :

1. Le décret n° 82-682 du 30 juillet 1982, qui officialisa une organisation originale, régionalisée dans le recueil des informations et centralisée dans sa gestion, et qui définit la triple mission des CRPV : recueil des notifications, information et recherche scientifique.
2. Le décret n° 84-402 du 24 mai 1984, qui institua pour les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, l'obligation de déclaration immédiate de tout effet inattendu ou toxique. Les mêmes dispositions s'appliquent aux laboratoires pharmaceutiques.
3. Le décret n° 95-278 du 13 mars 1995, relatif à la PV et modifiant le code de la santé publique, qui étendit l'obligation de déclaration aux pharmaciens des effets indésirables qualifiés dorénavant de graves ou inattendus (57).
4. Le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004, relatif à la PV, qui modifie celui du 13 mars 1995. Il transpose en droit français les dispositions, concernant la PV, de la directive 2001/83 CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (60). Il renforce les pouvoirs de police sanitaire du directeur général de l'AFSSAPS, élargit la composition de la Commission nationale de PV et précise les obligations de déclaration des laboratoires pharmaceutiques.

II – DEFINITIONS

1) Définition de la PV (57, 60)

Les décrets n° 95-278 du 13 mars 1995 et n° 2004-99 du 29 janvier 2004 ont clairement défini le cadre législatif de la PV et ont permis de connaître exactement son champ d'action.

1.1 - Article R.5144-1 (57)

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.511-1 (définition des différentes sortes de médicaments), des produits mentionnés à l'article L. 658-11 (insecticides, acaricides et produits pour l'entretien ou l'application des lentilles de contact) et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret n° 69-104 du 3 février 1969 ».

1.2 - L'article R.5144-2 (57)

Il précise que :

« la pharmacovigilance comporte :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article n° 5144-1 et le recueil des informations les concernant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.5144-1 ».

1.3 - Le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 (60)

Il ajoute que :

- « ces informations doivent être analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ; »
- « l'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation ; il tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance. »

2) Définition d'un médicament à usage humain (2, 57, 58) :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques ».

3) Définition de l'effet indésirable médicamenteux (EIM) (60) :

« - effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;

- effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- mésusage : une utilisation non-conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 ;
- effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 ;
- abus : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;
- études de sécurité après autorisation de mise sur le marché : une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé. »

III – LE RESEAU DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS : **organisation et missions**

A – LE SYSTEME NATIONAL DE PV

Il comporte 3 niveaux d'interventions :

1) L'ensemble des professionnels de santé : obligation de signalement

- La vigilance est exercée en premier lieu par l'ensemble des professionnels de santé qui ont obligation légale de signalement des EIM, puisque, en vertu de l'article 5144-19 du code de santé publique (57) :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

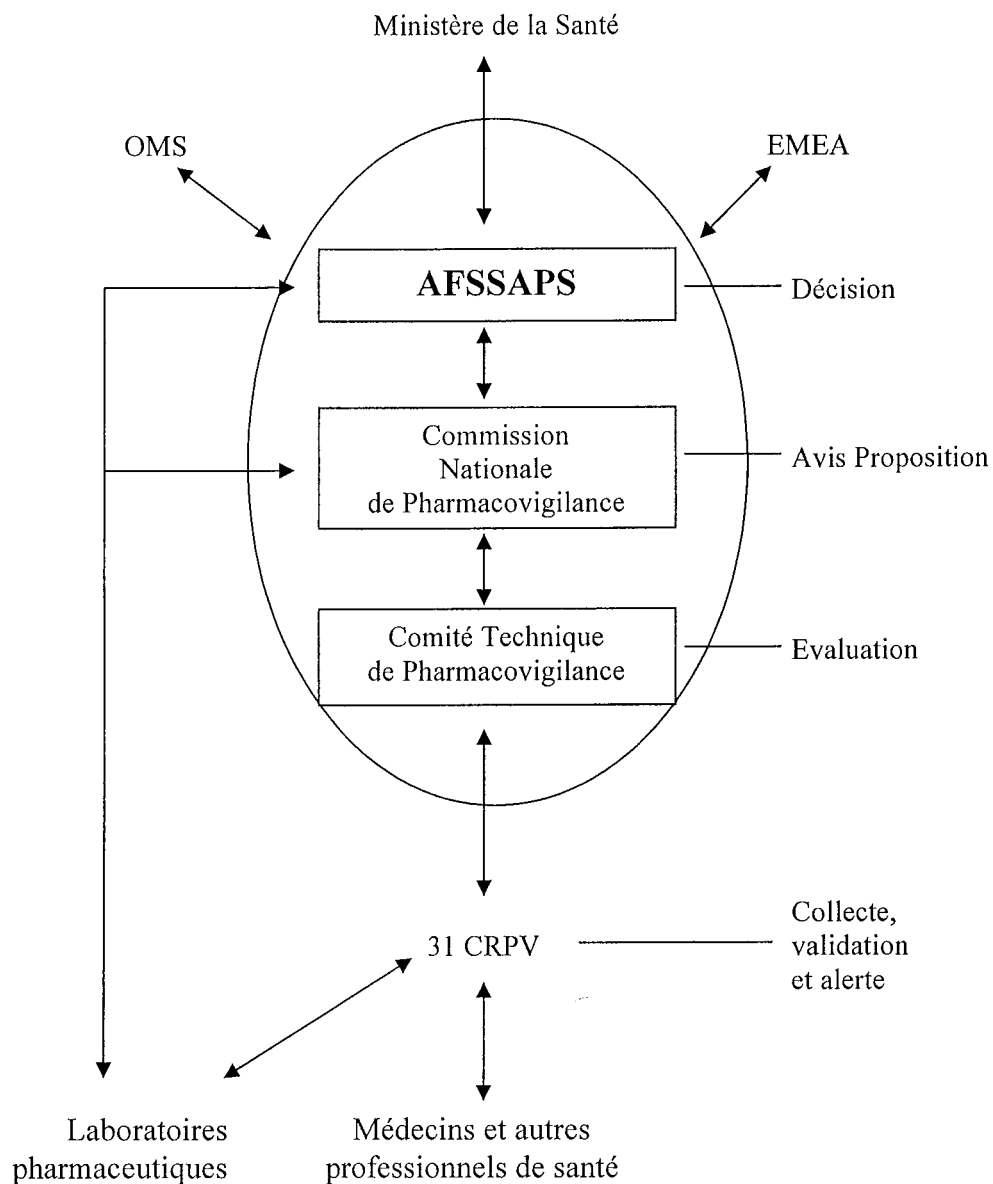
Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance. »

Peuvent également être déclarés :

- toute exposition au cours de la grossesse et de l'allaitement,
- toute observation de perte d'efficacité,
- tout autre effet indésirable considéré comme pertinent.

Dans le cas particulier des médicaments dérivés du sang, tous les effets indésirables doivent être déclarés.

- L'obligation de déclaration incombe également aux entreprises exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1, au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information (57). Le décret 2004-99 (60) harmonise les modalités de déclaration des données de PV aux autorités compétentes quelles que soient les modalités d'enregistrement des médicaments (nationales ou européennes). La collaboration industrie pharmaceutique et Autorités de Santé est obligatoire (56, 57, 60, 68).



OMS : Organisation mondiale de la santé

EMEA : Agence européenne des médicaments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

CRPV : Centré régional de pharmacovigilance

Système national de pharmacovigilance

(d'après J.L. IMBS. CRPV Alsace, Hôpitaux universitaires de Strasbourg) (209)

2) Les CRPV

2.1 - Définition

31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire sont à la base du système français de PV (57, 188). Ce sont des structures publiques placées au sein d'un service ou d'une unité de pharmacologie clinique, ou d'un Centre Antipoison (2, 57). Leur distribution régionale favorise les échanges sur le terrain avec les professionnels de santé (34, 122, 229).

2.2 - Missions

Les CRPV sont les nœuds du réseau ainsi formé et sont chargés (57, 229) :

a) Article R. 5144-14 (57) :

- « 1° De recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé en application de l'article R. 5144-19 ;
- 2° De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent l'exécution du service public hospitalier ou sont associés à son fonctionnement ;
- 3° De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé ;
- 4° De transmettre au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les informations recueillies en application des 1°, 2° et 3°, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;
- 5° De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;

6° De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».

La circulation des informations relatives aux EIM doit respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné, ainsi que celle du notificateur.

b) Article R. 5144-15 (57) :

« Les centres régionaux de pharmacovigilance doivent en outre, sur leur territoire géographique d'intervention :

- contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les membres des professions de santé et en participant à leur formation,
- remplir une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements de santé, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur de ces établissements,
- porter à la connaissance des instances compétentes en matière de pharmacodépendance les constatations d'usage abusif ou détourné d'un médicament.

Ils doivent, au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés, donner avis et conseils en matière de pharmacovigilance aux membres des professions de santé et aux patients, participer aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement ».

3) AFSSAPS – Commission Nationale (CN) – Comité Technique (CT)

Régionalisée dans le recueil et la validation de l'information, le réseau est centralisé au niveau de l'AFSSAPS et de la CN à laquelle est adjoint un CT.

3.1 - La commission Nationale (CN)

Elle comporte 39 membres dont 6 de droit et 33 nommés pour 3 ans.

Article R. 5144-9 (57) :

« Sa mission est :

- 1° D'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ;
- 2° De donner un avis au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments et produits ;
- 3° De proposer au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé peut demander l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de compétence de cette commission ».

3.2 - Le Comité Technique (CT)

Article R. 5144-12 (57) :

« Il est chargé :

- de coordonner la collecte des informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R 5144-1 ;
- d'évaluer les informations collectées ;
- de coordonner, de recenser et d'évaluer les enquêtes et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux entreprises ou organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».

Il prépare les travaux de la Commission nationale de PV.

3.3 - L'AFSSAPS

Elle a un rôle réglementaire, technique et administratif.

- Elle définit les orientations de la PV, assure l'animation et la coordination du système national, notamment des CRPV (2, 3, 57).
- Elle est également chargée :
 - du suivi et de l'évaluation des EIM, quelle qu'en soit la source, et tout particulièrement émanant des CRPV, des responsables de la mise sur le marché des médicaments, du Comité des Spécialités Pharmaceutiques et des Etats-membres de l'Union Européenne, de l'OMS ;
 - des alertes, c'est le nombre inhabituel de notifications ou de publications à une structure de PV, informant d'un danger possible avec un produit ou une classe médicamenteuse ;
 - des mesures correctrices :
En vertu de l'article R. 5139 (60), le directeur général de l'AFSSAPS peut modifier, suspendre (pour un an maximum) ou retirer une AMM.

« Ces décisions interviennent lorsqu'il apparaît, notamment à la suite de l'évaluation des données mentionnées à l'article R. 5144-2, que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée par le directeur général de l'agence :

- a) Lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont erronés, que les conditions prévues à la présente section ne sont pas ou ne sont plus remplies ou que les contrôles n'ont pas été effectués ;
- b) Lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues au livre V ».

- C'est donc à ce troisième niveau que sera perçue une alerte qui fera décider de la mise en œuvre d'enquêtes de PV pouvant aboutir à des décisions réglementaires (2, 3, 24, 80, 125, 152, 209, 210).
- L'Agence contribue à la promotion du bon usage des médicaments par la production et la diffusion de documents d'information sur l'évolution de la balance bénéfice/risque des médicaments, préparés avec les experts de l'Agence ou ses partenaires naturels (Anaes, Inpes, Cnamts,...): mises au point et lettres aux prescripteurs, recommandations de bonne pratique. Ces différentes sources d'information permettent aux professionnels de santé de disposer de référentiels pour leur pratique quotidienne et aux patients d'accéder à une information fiable et indépendante.

En 2003, une dizaine de recommandations ont été éditées et une vingtaine de lettres diffusées aux prescripteurs : en particulier celles concernant le bon usage du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).

Le site internet de l'AFSSAPS (<http://www.afssaps.sante.fr>) met à la disposition des professionnels de santé, des patients, de la presse, de l'ensemble des médias et des partenaires institutionnels, des informations de référence sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et le bon usage des produits de santé. Le taux de fréquentation du site est en constante augmentation depuis 1998, date de création du site. 7000 visiteurs sont actuellement décomptés quotidiennement. Depuis décembre 2002, une liste de diffusion électronique permet aux personnes inscrites d'être informées de toute nouvelle information mise en ligne.

B – PLACE DU SYSTEME FRANÇAIS AU SEIN DE L'EUROPE ET DU MONDE

Le système national de PV est lui-même intégré dans deux systèmes internationaux (2, 139, 189, 191, 229) :

- l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),
- l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments.

1) L'organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Depuis 1986, la France transmet ses observations au centre d'UPPSALA en Suède, chargé de recueillir les données internationales de PV (6, 71, 160, 189) dans la base de l'OMS ;

2) L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments : EMEA

(The European Agency for the evaluation of Medicinal Products).

L'harmonisation communautaire européenne dans le domaine du médicament remonte aux années 1960 avec comme fondement la Directive 65/65/CE.

Elle s'est poursuivie avec, en particulier, la création de l'Agence européenne en 1995 à Londres. Celle-ci contribue à l'établissement d'un marché unique des médicaments, par une volonté d'uniformisation des législations des Etats-membres de l'Union (51, 62, 139).

2.1 - Cadre législatif :

Son cadre législatif repose essentiellement sur 4 textes :

1. la Directive 75/319/CE (64)
 2. le Règlement (CEE) 2309/93 (184) établissant les procédures communautaires et instituant l'Agence européenne des médicaments.
 3. la Directive 2001/83/CE instituant le code communautaire du médicament (65).
 4. la Directive 2004/27/CE et le Règlement (CE) 726/2004 du 31 mars 2004 (66, 185) établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments (180, 201).
- Les deux textes de 2004 permettent en particulier (66, 185) :
- la création de fonds communautaires pour davantage de financement public de la PV,
 - la création d'une base européenne sur les médicaments, accessible au public, élémentaire mais indépendante des firmes pharmaceutiques.

▪ Ils font obligations :

- de transparence aux agences nationales comme européenne,
- aux firmes, de rapports périodiques sur les EIM, avec évaluation scientifique de la balance bénéfice/risque du produit. Elles doivent fournir aux autorités les informations concernant « le volume des ventes ou des prescriptions pour le médicament concerné », ainsi que « les informations relatives aux études de sécurité postérieures à l'autorisation ». (185)

Ainsi, la structure du système communautaire reproduit l'organisation française de PV (62) :

- recueil et validation des observations décentralisés au niveau de chaque Etat-membre,
- évaluation et décision centralisées au niveau de l'Agence européenne.

2.2 - Transmissions des données

Bien que les modalités de notification et les méthodes d'imputabilité des EIM diffèrent entre les pays, il existe un échange d'information entre les Etats-membres de l'Union et l'OMS (7, 35, 71, 171).

Les problèmes communautaires de PV sont évalués et gérés par l'intermédiaire de deux systèmes de communication, en fonction de la gravité de la situation et du degré d'urgence requis (62) :

- l'infobox pour les informations ne nécessitant pas d'action urgente,
- EUDRANET en cas de problème majeur de PV, (European Union Drug Regulatory Authorities Network). Ce réseau privé sécurisé relie entre elles les agences nationales et européenne permettant une transmission interactive en temps réel des alertes pour EIM graves ainsi que de toute information de PV (62, 185). Une base de donnée européenne de PV, EUDRAWATCH, est disponible sur le réseau EUDRANET (62).

IV – METHODES EN PV

Si les essais cliniques comparatifs précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) permettent la mise en évidence des EIM fréquents, bénins ou graves, la détection des EIM rares ne peut se faire qu'après commercialisation du médicament, ceux-ci apparaissant après une longue durée d'administration à une large population diversifiée (176, 179, 187).

1) La notification spontanée des EIM

Indispensable face aux limites de l'évaluation avant AMM, elle constitue la source principale des données en PV (29, 39, 88, 98, 136, 176, 178, 179, 194, 200, 235).

1.1 - Définition

C'est la transmission d'un EIM présumé à un CRPV.

Elle doit comporter :

- un notificateur identifiable : professionnel de santé, type d'exercice, coordonnées (2, 57),
- un patient identifiable : sexe, âge, terrain génétique, pathologie traitée (2),
- un ou plusieurs médicaments suspects, dates de début et de fin de traitement, posologie, forme galénique, réintroduction éventuelle (2),
- un ou des effets suspects : caractéristiques cliniques, biologiques, délai de survenue des premiers symptômes, durée, gravité, évolution, délai de régression, réapparition si réintroduction (2, 60) ; y compris lorsqu'ils sont la conséquence d'un mésusage ou d'un abus.

1.2 - Recueil des informations

Il se fait par lettre, téléphone, télécopie, messagerie électronique, et passage dans les services hospitaliers des membres des CRPV.

Lorsque la notification émane d'un non prescripteur, des informations complémentaires sont recherchées auprès du prescripteur (15, 221, 222).

Le principe de notification directe par les patients a été accepté en théorie par 23 pays, mais le cadre législatif du médicament en France et en Europe n'a pas intégré cette possibilité (66, 180, 181, 185). Les témoignages directs des patients sur des faits jusque-là négligés doivent alerter les autorités, s'ils sont nombreux, convergents et indépendants les uns des autres (137, 181, 231).

La notification spontanée par les patients nécessiterait la mise en place de moyens permettant d'assurer toute la qualité et la précision requises dans le recueil des données en PV (181).

1.3 - Etablissement de la notification

Les notifications sont établies sur des fiches CERFA n° 100 11*01 effectives depuis 1996. Celles-ci sont disponibles auprès du CRPV de zone géographique et sur le site Internet de l'AFSSAPS (<http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf>).

La qualité de remplissage de ces fiches est le garant de l'existence de l'EIM présumé et d'une exploitation optimale des données ainsi recueillies (100, 102, 110, 128).

1.4 - Intérêt

Le but premier de la notification spontanée est la découverte d'un EIM inconnu ou la génération de signaux d'alerte, qui sont ensuite analysés, voire complétés par des études pharmaco-épidémiologiques (33, 107, 108, 116, 179, 196, 200, 215).

Elle permet une surveillance et une réévaluation du bénéfice – risque du médicament de façon permanente (83, 91, 151, 154, 197, 210, 211) dans un but de prévention des EIM (175, 177, 182, 193, 195, 198, 209).

Elle nécessite une participation active de tous les professionnels de santé (171). L'anonymat qui protège l'informateur déclarant ne peut que l'inciter à utiliser les compétences des CRPV.

Les médecins sont les observateurs privilégiés des EIM et sont à l'origine de la majorité des déclarations adressées aux CRPV (90 % en 2002) avec une nette prépondérance pour le secteur hospitalier (80 %) par rapport au secteur libéral (20 %).

1.5 - Limites

Le manque d'information sur la nature des EIM à déclarer, sur les techniques de notification, semble être une cause importante de sous notification (4, 26, 150, 158, 218, 225). Il est admis que celle-ci est la même pour des produits similaires dans un pays sur une période de vente donnée. Ceci conforte la valeur du taux de notification d'un EIM comme instrument de décision en PV (172).

Il peut y avoir une sur-déclaration pour certains médicaments soit très connus (148), soit très souvent prescrits, ou faisant l'objet d'un mésusage (38, 129, 212).

Les études portant sur les données de la notification spontanée doivent tenir compte de ces biais (148).

2) Imputabilité

- C'est l'analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EIM (2). Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée.

Avant tout, chaque notification doit être validée : vérification des informations nécessaires, analyse clinique rigoureuse de l'observation. L'imputabilité est corrélée à l'informativité des données.

- La méthode officielle d'imputabilité publiée en 1978 (54) et actualisée en 1985 (20) est d'utilisation obligatoire en France.

Elle distingue :

- une imputabilité intrinsèque : ne prend en compte que le cas clinique,
- une imputabilité extrinsèque : ne s'intéresse qu'aux connaissances bibliographiques.

2.1 - Imputabilité intrinsèque

Elle concerne uniquement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé (20).

Elle est établie de manière indépendante pour chaque produit pris par le patient avant la survenue de l'effet indésirable.

Elle n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

Elle repose sur 7 critères répartis en deux groupes :

- critères chronologiques,
- critères sémiologiques.

a) Les critères chronologiques (20) :

- délai entre administration du médicament et survenue de l'effet indésirable :
 - très suggestif : cotation C3
 - incompatible : CO
 - compatible : C1 ou C2
- évolution à l'arrêt du médicament de l'effet indésirable :
 - suggestive : régression coïncidant à l'arrêt,
 - non concluante : régression paraissant spontanée ou liée à un traitement symptomatique,
 - non suggestive : allant à l'encontre du rôle du médicament,
 - après réadministration du médicament :
 - . R(+) : positive : l'évènement récidive
 - . R(-) : négative : l'évènement ne récidive pas
 - . R(0) : absence de réadministration
- La combinaison de ces 3 critères chronologiques permet de fixer une imputation chronologique intermédiaire :
(tableau I)
 - C3 : vraisemblable
 - C2 : plausible
 - C1 : douteuse
 - CO : incompatible

b) Les critères sémiologiques (20) :

Ils concernent :

- la sémiologie proprement dite :
 - évocatrice (clinique ou paraclinique),
 - autres éventualités sémiologiques.
- les facteurs favorisants
- une autre explication (non médicamenteuse) :
 - absente après bilan approprié,
 - possible.
- un examen complémentaire spécifique fiable en faveur du rôle causal du médicament :
 - L (+) : positif
 - L (-) : négatif
 - L (0) : non disponible
- le score sémiologique résulte de la combinaison de ces 4 critères avec une imputation sémiologique intermédiaire :
(tableau II)
 - S3 : vraisemblable
 - S2 : plausible
 - S1 : douteuse

c) Le score d'imputabilité intrinsèque (20) :

Les résultats des deux tables de décision (tableaux I et II) servent d'entrée à une table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec 5 scores possibles :

- (tableau III)
 - I4 : très vraisemblable
 - I3 : vraisemblable
 - I2 : plausible
 - I1 : douteuse
 - IO : exclue

2.2 – L'imputabilité extrinsèque (20)

Elle s'établit grâce à l'analyse systématique d'ouvrages de base détenus par les CRPV (20, 122, 208).

TABLEAU I

Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			compatible		incompatible	
ARRET du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : Régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : Absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive ; R₍₀₎ : non faite ou non évaluable ; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.
C₃ : chronologie vraisemblable ; C₂ : plausible ; C₁ : douteuse ; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II

Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	L ₍₊₎	L ₀	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₀	L ₍₋₎
absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif ; L₀ : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré ; L₍₋₎ : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).
S₃ : sémiologie vraisemblable ; S₂ : plausible ; S₁ : douteuse.

TABLEAU III

Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I₃ : vraisemblable ; I₂ : plausible ; I₁ : douteuse ; I₀ : paraissant exclue.

Tableaux tirés de : "Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments" BEGAUD B et al. (20).

- Ces ouvrages de référence sont :
 - Dictionnaire VIDAL (OVP Editions, Paris).
 - Martindale The Complete Drug Reference (éditions The Pharmaceutical Press, Londres).
 - Physicians' Desk Reference (Medical Economics).
 - Dukes MNG et coll : "Meyler's Side Effects of Drugs" et "Side Effects of Drugs Annual" (Elsevier, Amsterdam).

- La recherche documentaire repose également sur la consultation :
 - de X Reactions (Adis International),
 - d'ouvrages spécialisés comme :
 - . DERM : Drug Eruption Reference Manuel (2000 édition DERM).
 - . STRICKER : Drug Induced Hepatic Injury (1992 Elsevier).
 - . PNEUMOTOX : Drug Induced Lung Disease.
 - de dossiers de toxicologie : hépatotox, néphrotox...
 - de dossiers constitués par le CRPV,
 - des principales revues nationales et internationales : Prescrire, Presse Médicale, Revue de Médecine interne, Concours Médical, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Therapie, Lancet, Drug Safety, Contact Dermatitis...
 - sur la consultation des bases de données : Medline, X Reactions électronique, Micromedex, Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology, Cochrane, Thériaque...
 - sur les requêtes faites dans la Banque Française de PV (BQF).

L'imputabilité extrinsèque est très utile pour apprécier le degré de nouveauté de l'EIM au moment de sa constatation.

- La cotation est la suivante (20)
 - B3 = effet notoire du médicament : il est bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des livres de référence.
 - B2 = effet non notoire, publié une ou deux fois, avec une sémilogie différente ou rapporté avec un médicament voisin, à la lecture des ouvrages de référence ou des autres sources d'information.

- B1 = effet non décrit conformément aux définitions de B3 et B2.
- B0 = effet paraissant nouveau et jamais publié. Ce score est exceptionnel et ne doit être employé que pour un premier EIM devant faire l'objet d'une publication (196)

Ainsi, l'imputabilité extrinsèque varie dans le temps en fonction des connaissances acquises sur le médicament.

3) La Banque Française de Pharmacovigilance (BQF)

3.1 - Codage

Une fois le dossier validé et l'imputabilité établie, la déclaration d'EIM est codée et enregistrée de façon anonymisée dans une banque de données unique, dont, le serveur se trouve à l'AFSSAPS, accessible aux 31 CRPV et à l'AFSSAPS par télématique sur le réseau TRANSPAC. (5, 28, 99, 146, 193, 211, 212, 229)

Les termes descriptifs cliniques appartiennent à la terminologie internationale de l'OMS (WHO-ART / Who Adverse Reaction Terminology, utilisé dans le WHO Drug Monitoring Program et développé par le UPPSALA Monitoring Centre).

Cette terminologie doit être suffisamment sensible et spécifique pour permettre la génération d'un signal (41).

Le référentiel CODEX est utilisé pour le codage des médicaments.

3.2 - Croissance

Les activités de PV ont connu une croissance considérable, surtout depuis les années 1990. La BQF est une source de données standardisée qui s'accroît annuellement d'un nombre de cas allant de (rapports d'activité annuelle de l'AFSSAPS) :

- de 5000 en 1985, date de sa création,
- à plus de 10 000 en 1995,
- à 18 590 en 1998 dont 7 596 graves,
- à 18509 en 2003 dont 8 883 graves,
- à 1066 au CRPV de Nancy en 2003.

Actuellement, elle contient environ 240 000 observations.

3.3 - Intérêt

La BQF permet :

- de déclencher une alerte en cas d'augmentation de la fréquence et/ou de la gravité d'un EIM (16, 91, 136, 146, 156, 188, 212).
- d'identifier les cas au cours des enquêtes nationales sur les alertes en PV (5, 28, 146, 159, 183), enquêtes qui peuvent aboutir à des décisions d'ordre réglementaire (modification des RCP, suspension d'AMM, retrait du marché), ainsi qu'à des campagnes d'information vis-à-vis des médecins, pharmaciens et du public (144, 204).

Entre 1986 et 1990, le système de PV a mené en moyenne 76 enquêtes par an ayant conduit à 2 retraits de médicament par an.

En 1998, 195 enquêtes ont été réalisées et 3 médicaments suspendus ou retirés.

En 2003, 579 enquêtes ont été conduites dont 2 au CRPV de Nancy et 64 médicaments suspendus ou retirés.

- du fait du volume et de la richesse des données, cette base sous-exploitée peut être utilisée à des fins épidémiologiques : par exemple étude des profils de consommation des médicaments (146), mise en évidence des facteurs de risque de survenue d'un EIM (86, 144, 146).

Les données contenues dans la BQF concernent en effet outre les EIM, des informations sur l'âge, le sexe, l'origine de l'observation, l'évolution, qui sont présentes dans plus de 96 % des cas (145, 146, 161, 212).

- il serait également intéressant de comparer les bases de données de différents pays, pour évaluer l'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients concernés (146), la comparaison avec la banque de données anglaises montre des similitudes frappantes (133).

4) Les enquêtes de PV : pharmacoépidémiologie appliquée à la PV

La gestion des EIM doit servir à l'appréciation permanente de la balance bénéfice-risque du produit (13, 57, 60, 191, 229). La notification spontanée est parfaitement adaptée à la détection d'EIM nouveaux (= génération de signaux), imprévisibles, généralement

identifiés quelques mois, voire années, après leur commercialisation, d'incidence faible (32, 196).

L'évaluation d'un signal ou d'une alerte perçus grâce à elle se fait en utilisant les méthodes de pharmacoépidémiologie afin de vérifier les hypothèses formulées (8, 23, 47, 75, 94, 101, 140, 141).

Ces études se sont multipliées en raison du problème majeur de santé publique que représentent les EIM, tant en terme de morbidité que de coût (18, 49, 67, 94, 101, 112, 120, 223, 227, 229).

On peut les regrouper en trois grands types (24) :

- les études transversales ou de prévalence,
- les études prospectives ou de cohorte,
- les études rétrospectives.

4.1 – Les études transversales ou de prévalence

Elles renseignent de façon descriptive sur le nombre ou la proportion de sujets souffrant à un instant donné d'une maladie donnée et traités par un médicament donné.

a) L'étude de prévalence de la iatrogénie médicamenteuse dans les hôpitaux publics français (111) donne un taux de 10,3 % de malades hospitalisés un jour donné, présentant un EIM, qui est grave dans 33 % des cas. Ainsi, chaque année 1 300 000 patients présentent un EIM au cours d'une hospitalisation.

Ces chiffres de référence peuvent servir à des enquêtes ultérieures et permettre de mesurer les résultats d'une campagne de prévention des EIM (101, 111).

b) autre exemple : l'étude de prévalence sur les attaques de sommeil et les agonistes de la dopamine (143).

4.2 - Les études prospectives ou de cohorte

Elles sont bien adaptées à la quantification et à la description des EIM (9). Elles suivent un groupe de sujets préalablement identifiés par le fait qu'ils ont été ou sont traités par un médicament donné, afin de détecter un ou plusieurs événements.

Elles sont :

a) Soit non comparatives

C'est-à-dire descriptives, sans groupe de référence. Ainsi, la comparaison des nombres attendus/observés (11), proposée en 1996 à la suite d'une alerte sur la survenue d'atteintes neurologiques consécutives à la vaccination contre l'hépatite B : elle a permis d'exclure une association très forte entre le vaccin et la sclérose en plaque (SEP), mais sans exclure totalement une association en raison de l'influence de la sous-notification (11).

Cette approche permet d'explorer rapidement, sans gros moyens matériels, une alerte en PV et de décider la mise en place d'étude de pharmacoépidémiologie analysant avec plus de robustesse l'hypothèse décidée (14, 80, 83, 84, 90).

b) Soit comparatives

- Dans une perspective étiologique pour rechercher une association, non forcément causale, entre un évènement et un médicament.

En l'absence de groupe de référence ad hoc toujours préférable, la comparaison peut se faire par rapport :

- à des données agrégées issues de la population source (comparaison attendu/observé),
- soit à l'intérieur d'une seule cohorte, comparaison de l'incidence de l'évènement pour les séquences sous et sans traitement (sujet propre – témoin).

- Les cohortes permettent (9) :

- d'identifier un ou plusieurs EIM,
- de décrire leur mode de survenue et les facteurs associés,
- de quantifier le risque d'EIM et d'étudier l'évolution de ce risque au cours du temps,
- d'évaluer l'association avec estimation du risque relatif (132).

- Les cohortes sont indiquées :

- si la prévalence de l'exposition au médicament est faible,
- si on étudie plusieurs EIM,
- c'est la méthode à préférer pour rechercher une association traitement/évènement.

- Leurs limites sont :
 - une incidence faible de l'EIM, le nombre de sujets à inclure devenant prohibitif (24, 123),
 - l'étude du rôle de plusieurs médicaments.

- De nombreuses enquêtes ont étudié l'incidence des EIM à l'hôpital (17, 43, 101, 124, 147, 153, 186, 199) et en médecine générale (120). Dans une étude (174) menée dans des services de médecine des hôpitaux français, le taux d'incidence des EIM entraînant une hospitalisation est de 3,19 % augmentant avec l'âge et le sexe féminin. Ainsi, le nombre annuel d'hospitalisations dues à un EIM en France est de 134 159, soit environ 1 285 000 journées d'hospitalisation par an, avec un coût moyen par séjour pour EIM en 2000 (61) estimé à 2 440 €. Ces études ont montré une fréquence préoccupante d'hémorragies sous anticoagulants oraux et d'accidents digestifs sous AINS (43, 50, 61, 82, 91, 92, 120, 147, 163, 164, 174). Pourtant ces risques graves sont connus, enseignés et mentionnés dans l'ensemble des précautions d'emploi.

- D'autres enquêtes sont plus spécifiques comme :
 - évaluation d'une échelle de prévention des EIM en pratique clinique (158),
 - étude de la sécurité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (46),
 - enquête randomisée étudiant l'exposition des femmes enceintes aux médicaments (53).

4.3 - Les études rétrospectives

Les sujets sont sélectionnés sur la présence de l'effet indésirable et l'on recherche si antérieurement, ils ont été traités ou non, par le médicament (24).

Elles sont soit :

a) Non comparatives

- enquête étudiant la proportion de sujets présentant une démence et ayant été traités par benzodiazépines à une période donnée (24),
- recherche d'une relation pustulose exanthématique généralisée et médicaments (193),

- analyse d'une association hémorragies intracrâniennes et AVK (91) ; éruption bulleuse et médicaments (74) ; ketoprofène gel et effets cutanés (194).

b) Comparatives

Ce sont les études cas-témoin, cas-population, cas-propre témoin.

▪ Leur but est :

- de mettre en évidence une association positive (et non forcément causale) entre un médicament et la survenue d'un EIM (30),
- de calculer l'odds-ratio estimant le rapport des risques entre sujets exposés et non exposés (24).

▪ Elles sont indiquées

- si l'incidence de l'effet indésirable est faible (8),
- quand on étudie plusieurs médicaments (24, 89, 96),
- leur réalisation est plus facile, plus rapide et moins coûteuse que celle des études de cohorte.

▪ Leurs limites sont :

- une prévalence de l'exposition au médicament faible,
- l'étude de plusieurs EIM,
- elles peuvent être entachées de nombreux biais. Leurs résultats ne permettant pas de conclure en terme de causalité, elles sont généralement complétées par des études de cohorte, voire des études plus expérimentales pour confirmer ou infirmer les hypothèses.

▪ Exemples :

- études des complications infectieuses graves chez l'enfant atteint de varicelle et traité par AINS (127, 236),
- augmentation du risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire après prise d'anorexigènes (1),

- élimination d'une forte association entre vaccin contre l'hépatite B et syndrome de démyélinisation (207),
- syndrome de sevrage avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (214),
- utilisation de plusieurs AINS et risque excessif d'EIM (50).

4.4 – Critères de choix entre étude de cohorte et étude cas-témoin

Critères pouvant orienter le choix entre une approche de type cohorte ou de type cas-témoins pour étudier une éventuelle association entre un ou plusieurs médicament(s) et événement(s).

	Cohorte	Cas-témoin
<i><u>Incidence de la maladie dans la population-source :</u></i>		
- élevée à modérée	+	+
- modérée/faible	$\pm$	+
- très faible	-	+
<i><u>Prévalence de l'exposition dans la population-source :</u></i>		
- élevée à modérée	+	+
- modérée/faible	+	$\pm$
- très faible	+	-
<i><u>Etude de plusieurs événements</u></i>	+	-
<i><u>Etude de plusieurs déterminants</u></i>	-/ $\pm$	+

TABLEAU IV d'après : BEGAUD B, DANGOUMAU J (24)

4.5 – Cas particuliers

- Evaluation des interventions de santé : les études avant/après

Ce sont des enquêtes d'observation qui comparent une situation donnée avant et après une intervention de santé publique au moyen d'indicateurs robustes (10).

Une première étude (209) a évalué, la relation entre la survenue de sténoses et de perforations digestives, et l'utilisation d'une certaine forme galénique de chlorure de potassium. La seconde enquête réalisée dans les mêmes conditions, plus tard, (210) a permis d'apprécier l'effet du retrait du marché de cette forme galénique sur la fréquence de survenue de ces EIM.

De la même façon ont été étudiées l'hépatotoxicité des AINS (211), les complications oesophagiennes médicamenteuses (152), la phototoxicité de la sparfloxacin (173).

a) La méthode capture-recapture

Elle utilise l'information connue de manière exclusive par plusieurs sources, et l'information commune de ces sources pour produire une estimation du taux de sous notification (29), une évaluation de la balance bénéfice-risque en PV (157).

b) La méta-analyse

C'est l'utilisation de techniques statistiques pour réaliser la synthèse d'un ensemble d'expériences, ou de données de la littérature, distinctes mais similaires. Son intérêt tient au fait qu'elle porte sur un grand nombre de cas.

Si elle présente des biais et des limites importants dans de nombreux domaines, en PV elle permet d'obtenir des estimations relativement fiables.

- méta-analyse relative aux effets gastro-intestinaux des AINS (182),
- méta-analyse des études d'incidence des hospitalisations par EIM (27, 72, 101, 124, 186).

4.6 – Problème des données informatisées

En France, les pratiques de croisement de fichiers sont interdites par la Commission Nationale Informatique et Liberté.

- Elles sont possibles dans d'autres pays occidentaux qui utilisent notamment :
 - au Canada la Saskatchewan (142),
 - en Californie le Kaiser Permanente Medical Care Program,
 - aux Etats-Unis la base de donnée Medicaid (44),
 - aux Pays-Bas, la PHARMO,
 - au Royaume-Uni la General Practice Research Data base (226).
- Ces dispositifs ont permis l'estimation en particulier :
 - des risques de tératogénicité associés à l'acide valproïque (230),
 - des risques d'hémorragie gastro-intestinale ou d'insuffisance hépatique avec la prise d'AINS (82).

De grandes séries de patients peuvent être étudiées sur des périodes prolongées à des coûts et dans des délais raisonnables comme par exemple dans l'asthme (162, 169).

- Il faut cependant garder à l'esprit les limites de ces bases. Leur usage devrait être subordonné à une étude préalable de validation pour confirmer une sensibilité et une spécificité suffisantes, une représentativité et une pertinence des données (219).

Les études faites sur ces bases n'apportent pas la preuve d'une relation causale entre médicament et effet, mais elles peuvent conforter des hypothèses émises par les autres méthodes de PV (105, 232).

L'utilisation des bases de données se justifie en complément des autres systèmes de collecte d'information (220).

V – MISSION D'INFORMATION DES CRPV

L'activité de renseignement occupe une place importante dans le travail quotidien des CRPV. Elle a triplé en 15 ans et suit une progression comparable à celle des EIM, nécessitant une grande disponibilité et un personnel aux compétences étendues (34, 122, 208).

A – PROGRESSION DU ROLE D'INFORMATION DES CRPV

Les demandes de renseignement pour l'ensemble des CRPV sont passées de 10.000 en 1985, à plus de 26.900 en 2003 dont 20 % ont donné lieu à une déclaration. A Nancy, en 2003, 1674 questions ont été posées.

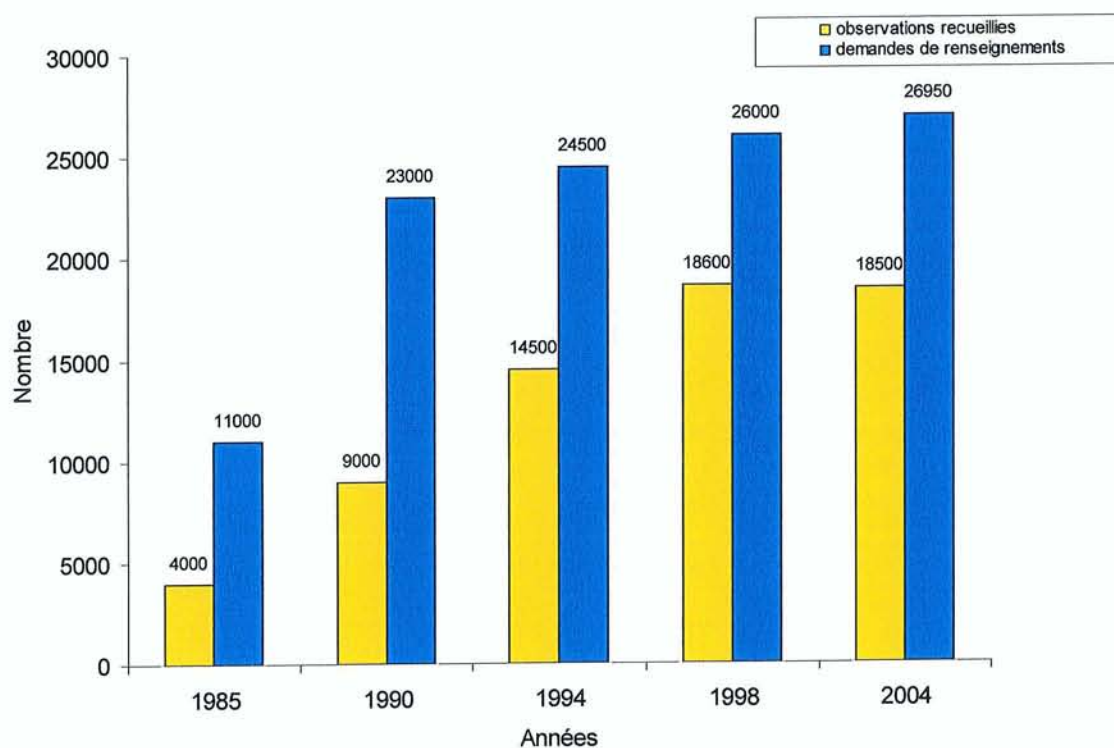
La complémentarité des activités de recueil des EIM et de renseignement au sein d'une même structure est une particularité française.

Elle introduit une dynamique profitable tant à la qualité du recueil-validation des EIM qu'à celle du renseignement et de l'information, aidant à générer des alertes ou détecter rapidement des problèmes (34, 73, 78, 122, 167).

Dans la plupart des pays, cette fonction de renseignement, indépendante de l'industrie, est effectuée par des centres isolés (203).

DIAGRAMME 1

**Evolution du nombre d'observations recueillies
et du nombre d'informations demandées à l'ensemble des CRPV
depuis la création du système de PV français
(d'après WELSCH 229)**



B – MODALITES DE LA DEMANDE D'INFORMATION

La demande de renseignement est une véritable consultation pour laquelle l'investissement en temps peut être important (122).

Elle comporte :

- l'"interrogatoire" méthodique du correspondant,
- la recherche minutieuse des éléments bibliographiques,
- la formulation d'une réponse prenant en compte les données du correspondant et celles de la littérature.

Ainsi, « l'information d'individuelle devient individualisée » (122).

1) Origine des questions et supports d'interrogation

1.1 – Les demandes de renseignement émanent principalement (34, 122, 167, 208) :

▪ des médecins (81 %) :

Les pharmaciens appellent dans 9 % des cas, les chirurgiens-dentistes, infirmières et sages-femmes dans 3 % des cas. Le reste se partage entre industrie, scientifiques, vétérinaires, et parfois les patients. Ceux-ci sont prévenus que les informations recueillies seront analysées avec leur médecin traitant qui les renseignera (ceci afin d'éviter des doubles circuits d'information avec les soignants) (34).

▪ des CHU (Centres Hospitaliers Universitaires) dans 46 % des cas :

Le reste vient des hôpitaux, cliniques et praticiens libéraux.

1.2 – Les supports

Le moyen le plus utilisé est le téléphone, puis viennent le télécopieur, le courrier et la messagerie électronique (34, 122, 208).

Les précautions de confidentialité dans la gestion des informations recueillies et transmises doivent être garanties quels que soient les systèmes d'exploitation (34).

1.3 – Les questions

La plupart des questions sont complexes et leur nature est variée :

a) Questions sur les EIM

Ce sont des questions sur les EIM (34, 208) dans plus de la moitié des cas (50 à 75 % selon les CRPV).

Certaines sont relatives à des EI nouveaux, non ou très mal documentés dans la littérature : ces questions ont alors une fonction d'alerte (21, 208).

Si l'éventualité d'un EIM peut être retenue, le CRPV envoie au praticien une fiche d'observation, afin de constituer un dossier de PV qui, une fois complété et validé, deviendra une notification.

b) Questions sur la grossesse

L'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou l'allaitement représente 10 à 25 % des questions selon les CRPV (34, 208).

C'est le risque tératogène et la question sous-jacente d'une interruption de grossesse qui les motivent le plus souvent.

Il est impératif de connaître la totalité des médicaments pris avant ou pendant la grossesse, les dates de début et d'arrêt de prise, l'âge de la grossesse, les antécédents (surtout obstétricaux) de la patiente.

La réponse ne doit pas comporter de conduite à tenir, celle-ci relevant des médecins traitants.

Les connaissances en matière de tératogénicité et de foetotoxicité sont très inégales d'une spécialité à l'autre, suivant leur ancienneté, le volume des prescriptions et leurs indications. C'est pourquoi une grande importance est donnée au suivi systématique des grossesses exposées. Celui-ci permet de documenter de façon prospective les issues des grossesses, les cas publiés ne renseignant de manière rétrospective qu'en cas de malformations ou de foetotoxicité (30, 34, 53, 95, 99, 155).

Ces données sont intégrées dans un logiciel de suivi commun à tous les CRPV, qui se révèle être un moyen performant de réunir des informations précieuses sur les médicaments et la grossesse (34).

c) Questions sur le bon usage des médicaments

Elles concernent le plus souvent des problèmes d'indication, de doses, d'interaction, de précaution d'emploi et de contre indication, parfois des médicaments orphelins (aide à la prescription).

Les questions relatives à des abus ou à des mésusages sont de plus en plus nombreuses et sont transmises pour information aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (59).

1.4 – Les réponses

La réponse donnée n'a de valeur que dans le contexte de la question posée.

a) La recherche bibliographique nécessaire pour formuler une réponse se fait avec une série d'ouvrages définis allant de 1 à 9 par réponse (208) avec une moyenne de 1 à 3, en fonction des demandeurs et des répondeurs (208, voir chapitre sur l'imputabilité extrinsèque dans la 1^{ère} partie).

L'inflation des publications entraîne une gestion coûteuse en temps. De plus, certaines questions nécessitent une recherche poussée auprès d'organismes ou de spécialistes, ou des firmes pharmaceutiques directement (21, 34, 78, 122, 203).

b) Les réponses sont rédigées en donnant systématiquement les références bibliographiques ou les articles de la littérature qui permettent d'étayer la compréhension d'un EI. Elles sont le plus souvent téléphonées au praticien puis envoyées par courrier dans les 24 heures, avec une copie archivée.

Le fonctionnement en réseau des centres permet, selon les questions, de faire appel aux orientations développées par certains d'entre eux : tous sont généralistes mais ont un ou plusieurs domaines de spécialisation (34) comme la dermatologie au CRPV de Nancy (16, 194, 195, 196, 197, 198, 212).

c) Les CRPV doivent tenir un registre des demandes de renseignement et consigner les réponses. Chaque année, ils adressent à leurs tutelles un bilan d'activité qui détaille (2) :

- le nombre de questions colligées par ordre chronologique,
- la nature de celles-ci,
- la qualité de la personne qui interroge,
- les modalités techniques d'interrogation et de réponse,
- les délais de réponse.

1.5 – La gestion des questions

Elles sont de plus en plus nombreuses et leur gestion nécessite une informatisation uniforme de tous les centres, comme celle existant pour les notifications d'EI (34, 79, 234). Ceci, dans le but d'affiner les possibilités de saisir un signal d'alerte en soumettant à une analyse informatique la liste des questions posées.

Cependant, un médecin qui s'adresse au CRPV désire une réponse non pas standard, mais ajustée au problème auquel il se trouve confronté. L'utilisation d'une base de donnée permet un gain de temps précieux, mais ne peut venir qu'en complément des moyens humains personnalisés (122). Ainsi cette mission d'information est « très chronophage et le demeurera » (122, 208).

1.6 – Les consultations de PV

Certains centres ont mis en place une consultation de PV généralisée ou ciblée sur des affections particulières, apportant ainsi de façon directe une aide à la prescription (34).

1.7 - Les activités d'information collective

Par leur liaison privilégiée avec l'Afssaps, les CRPV bénéficient d'un large accès aux données européennes et internationales (34, 122, 160).

Ils contribuent à l'information générale des professionnels de santé au travers :

- de publications locales : Bulletins de Pharmacovigilance (CHU Médicaments à Nancy),

- d'articles originaux ou didactiques (19, 28, 40, 88, 125, 154, 192, 212),
- de formations médicales,
- des journées de Pharmacovigilance (235),
- de groupes de travail réunissant médecins et/ou pharmaciens de l'industrie pharmaceutique,
- de congrès et réunions organisés par les diverses Sociétés Savantes.

1.8 – Intérêt : prévention des EIM évitables

Les EIM sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité souvent sous estimée, à l'origine d'un double préjudice, humain pour le patient, financier pour la société (61, 94, 130).

Cette mission d'information personnalisée et collective des CRPV est primordiale pour la prévention des EIM évitables (117, 121, 158, 212). Elle passe par :

a) L'éducation des professionnels de santé

Ils doivent allier la rigueur de « la médecine fondée sur les preuves » et la nécessité d'une prescription personnalisée, en particulier en fonction (86) :

- de l'âge (42, 134), l'incidence et la gravité des EIM augmentant avec celui-ci : la marge de sécurité de la personne âgée est plus restreinte, ses mécanismes correcteurs plus facilement dépassés, et la polymédication fréquente,
- du sexe, les EIM paraissant plus fréquents chez la femme (134, 144, 161),
- des antécédents d'allergies ou d'anomalies enzymatiques,
- de la grossesse et de l'allaitement,
- des altérations physiopathologiques : insuffisance hépatique, rénale, déshydratation, dénutrition, pathologie autre aiguë ou chronique.

b) L'éducation des patients

- sur l'observance des traitements prescrits,
- sur le respect des mesures préventives,

- sur les dangers de l'automédication, notamment prolongée et chez les sujets à risques,
- et de plus en plus sur les dangers des médicaments vendus sur Internet pour lesquels une vigilance extrême est requise. La définition des délits variant d'un pays à l'autre, tous les actes répréhensibles ne sont pas nécessairement punissables dans tous les pays. Ainsi se pose le problème de la vente de produits illicite ou réglementée selon la loi du pays de réception, mais pas selon celle du pays où le produit est mis en circulation. D'autant que de multiples débats sont sous-jacents : facilitation de l'automédication, intérêts publicitaires et financiers... Ils ne trouveront des solutions que dans des actions internationales multidisciplinaires à l'image de ce qu'est le réseau Internet.

PARTIE II

I – BUT DE L'ETUDE

La sécurité d'emploi d'un médicament est une caractéristique non pas fixe mais dynamique. Il existe des périodes intermédiaires dangereuses correspondant au délai nécessaire à la publication d'un EIM observé.

Le but de notre travail est de rechercher si une demande de renseignement faite au CRPV de Nancy de 1983 à 1992 est devenue un effet indésirable connu en 2000, et dans ce cas, de déterminer les classes médicamenteuses les plus souvent concernées, les organes-cibles les plus touchés et les types d'effets indésirables les plus fréquemment observés.

Puis, à partir de plusieurs exemples issus de notre étude, nous étudierons l'impact de la publication d'un EI dans la modification du RCP.

II – METHODES

1) Les question ou demandes de renseignement

1.1 – Définition d'une question

Les questions correspondent à des suspicions d'effet indésirable (SEI). Elles ne sont en aucun cas des observations validées et ayant bénéficié d'une imputabilité (208).

Les questions des médecins sont motivées par la constatation d'une réaction anormale chez un de leurs patients prenant un ou plusieurs médicaments.

Dans notre étude, nous travaillons sur la DCI des produits.

- Une question est formée par le couple "nom du produit en DCI – suspicion d'un effet indésirable".
- Si un patient présente plusieurs SEI pour un médicament, chaque couple "SEI – médicament" constitue une question.
- Il en est de même, si plusieurs médicaments donnés à un même patient sont supposés responsables d'un EI.

1.2 – Critères d'inclusion des questions

Ce sont les questions pour lesquelles la recherche bibliographique est restée négative (= questions BΘ) dans l'année où elles ont été posées (soit de 1983 à 1992).

Elles concernent uniquement la suspicion d'un effet indésirable provoqué par un médicament dans des conditions normales d'utilisation.

Les ouvrages bibliographiques disponibles de 1983 à 1992 sont principalement :

- le Dictionnaire VIDAL de l'année considérée,
- la collection des « MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS » de MNG DUKES et « SIDE EFFECTS OF DRUGS ANNUAL » (Elsevier, Amsterdam),
- le « MARTINDALE » (The Extra Pharmacopeia),
- la revue « X. REACTIONS » (Adis Press),
- le PDR : « PHYSICIANS' DESK REFERENCE » (ed Medical Economics),
- le « STRICKER » : Drug Induced Hepatic Injury,
- le « D'ARCY-GRIFFIN » : Iatrogenic diseases,
- le « Dictionnaire des Médicaments Principaux » de LECHAT-LAGIER – VINCENT et coll. (Masson ed.),
- le « DORVAULT » : l'Officine (VIGOT ed),
- le « GOODMAN, GILMAN'S » : The Pharmacological basis of Therapeutics,
- l'« AVERY'S » : Drug Treatment (Adis press),
- les dossiers constitués au CRPV,
- les ouvrages spécialisés comme :
 - . « Médicaments en rhumatologie » de NETTER, FAURE, TAMISIER, BANNWARTH (Masson ed.),
 - . « Hématologie » de DREYFUS (Flammarion ed.),
 - . « Gastroenterologie » de JJ BERNIER (Flammarion ed.),
 - . « La Vaccination » de AJJAN (Institut Mérieux).
- des revues nationales et internationales : Lancet, Thérapie, Presse Médicale, Prescrire, Concours Médical, Revue de Médecine Interne, La Revue du Praticien...,
- le contact direct avec les laboratoires pharmaceutiques,
- les bases de données informatiques : Medline, Excerpta Medica,
- la Banque Française de Pharmacovigilance (BQF).

1.3 – Les questions exclues

Sont exclues les demandes concernant :

- les interactions médicamenteuses,
- l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement,
- tous les EI d'un médicament,
- tous les médicaments entraînant un même EI,
- les caractéristiques d'un produit : formule, nature physicochimique, pharmacodynamie, cinétique, galénique et modalités de prescription,
- la dépendance, le surdosage et le mésusage d'un médicament,
- les médicaments retirés du marché, n'existant plus dans le Vidal de l'année 2000,
- la commercialisation d'un produit : médicament étranger, retrait du marché, équivalence,
- la phytothérapie et l'homéopathie,
- les questions ininterprétables incomplètes ou illisibles (car tout est relevé à la main) et de même pour les réponses,
- les questions faussement $B\ominus$: les questions posées de 1983 à 1992 qui se retrouvent positivées ($B\oplus$) dans les sources de l'année 2000 sont systématiquement vérifiées dans les ouvrages de l'année où elles ont été posées pour éviter des biais potentiels (Vidal, Martindale, PDR, XR, Dukes et Side Effects of Drugs Annual),
- et bien sûr toutes les questions $B\oplus$ de 1983 à 1992.

2) Les sources bibliographiques

2.1 – Incluses

Une fois la question retenue, nous avons recherché si l'EI suspecté est décrit dans les ouvrages de l'année 2000.

Les sources utilisées sont au nombre de 4 :

- Dictionnaire Vidal 2000 (63),
- Martindale 1999 (135),
- PDR 2000 (170),
- X Reactions 2000 version papier et version électronique.

2.2 – Exclues

- certains ouvrages utilisés de 1983 à 1992 ne sont pas consultés dans notre étude en raison de l'ancienneté de leur remise à jour en 2000 : comme le « Zürcher » et surtout le « Dukes » non réactualisé depuis 1992 (l'étude était terminée avant la parution de sa nouvelle édition),
- sont exclues les sources bibliographiques récentes qui n'existaient pas de 1983 à 1992 (DERM – MICROMEDEX),
- les données de la BQF car la requête dans la BQF est payante et n'est donc pas faite systématiquement pour chaque question restée négative.

3) Déroulement de l'étude

Les questions sont rangées dans des classeurs par ordre chronologique dans une année donnée, et année par année. Ceux-ci se trouvent dans des armoires fermées à clé dans les locaux du CRPV (les données d'un CRPV appartiennent à ce centre) afin d'assurer le respect de la confidentialité des questions.

Les 10 années entrant dans notre étude vont de 1983 à 1992.

Dans un premier temps, nous avons retenu pour chaque année les question $B\ominus$ répondant aux critères d'inclusion.

Puis nous avons recherché pour chacune d'entre elles si elles se posaient dans les ouvrages de l'année 2000 décrits ci-dessus. Pour les question $B\oplus$ en 2000, nous avons vérifié leur négativité dans l'année où elles ont été posées (cf. critères d'exclusion).

Pour chaque question incluse, la recherche commence dans le Vidal 2000. Si l'EI y est publié, l'étude de cette question s'arrête là et elle est notée $B\oplus$ 2000.

Si l'EI n'y est pas décrit, nous poursuivons la recherche dans le Martindale 1999, le PDR 2000 et X Reaction 2000 (papier et informatique).

Puis nous avons fait :

- une analyse quantitative des questions B $\oplus$ 2000 globalement et par source bibliographique.
- une analyse qualitative des questions B $\oplus$ 2000 en fonction :
 - de la classe médicamenteuse,
 - de l'organe-cible,
 - du type d'EI.

III – RESULTATS DE NOTRE ETUDE

A – RESULTATS QUANTITATIFS

1) Nombre de questions posées au CRPV, par année et sur les 10 ans : **cf tableau V**

Ce nombre augmente tous les ans, passant de 240 en 1983 à 1949 en 1992, réalisant un total de 9966 questions (= couples "1 médicament – 1 EI suspecté") sur les 10 ans.

2) Nombre et taux de questions B Θ dans l'année où elles sont posées et sur les 10 ans : cf tableau V

Ce nombre va de 69 en 1983 à 404 en 1992, augmentant lui aussi tous les ans avec l'augmentation du nombre de questions posées.

Sur les 10 ans, il est de 1816 soit un taux moyen de 18,2 % (le taux varie d'un maximum de 28,7 % en 1983, à un minimum de 15,4 % en 1989 et 1990 pour remonter à 20,7 % en 1992.

3) Nombre et taux de questions positivées dans les ouvrages de l'année 2000, par année et sur les 10 ans : cf tableau VI

Le nombre de questions positivées dans les sources bibliographiques de 2000 vont :

- de 10 en 1983 soit 14,5 % des questions BΘ dans cette année,
- à 66 en 1992 (16,5 %).

Sur les 10 ans, 360 questions sont positivées en 2000 sur les 1816 questions BΘ soit un taux moyen de 20,4 %.

4) Nombre et taux des questions positivées dans le Vidal de 2000 : cf tableau VII

Sur les 1816 questions BΘ, 119 sont retrouvées positives dans le Vidal de 2000 sur 10 ans, soit un taux moyen de 6,5 %.

Selon les années, le nombre est très variable :

- 7 en 1983 (soit 10,1 % des questions BΘ de cette année,
- 18 en 1984 (16,7 %),
- 9 en 1990 et 1991 (4,2 %),
- 18 en 1992 (4,5 %).

5) Nombre et taux de questions restant BΘ après recherche dans le Vidal 2000 et positivées dans les autres ouvrages (cf tableau VIII)

Les 1697 questions BΘ restantes sont étudiées dans :

- le Martindale 1999,
- le PDR 2000,
- X Reactions 2000, version papier et informatique.

5.1 – Dans le Martindale 1999

Les résultats sont variables d'une année à l'autre :

- 9 en 1983 (14,7 %)
- 25 en 1985 (20,7 %),
- 31 en 1992 (8 %).

Sur les 1697 questions $B\ominus$ restantes, 192 sont positivées sur les 10 ans avec un taux moyen de 11,3 %.

5.2 – Dans le PDR 2000

Les nombres de questions positivées sont un peu supérieurs à ceux relevés dans le Martindale. Ils vont de 11 en 1985 (20,7 %), à 36 en 1992 (9,3 %) avec un total de 205 sur les 10 ans (12,1 %).

5.3 – Dans X Réactions 2000

Les chiffres de questions $B\oplus$ passent :

- de 3 en 1983 (4,3 %),
- à 21 en 1985 (17,4 %),
- à 11 en 1990 (5,4 %),
- à 32 en 1992 (8,3 %).

Leur nombre sur 10 ans est de 158, soit 9,3 %.

TABLEAU V**Répartition par année et sur 10 ans des questions BΘ
dans l'année où elles sont posées**

Questions Années	Nombre de questions (=couple médicament- EI suspecté)	Nombre de questions BΘ dans l'année où elles sont posées	Taux de questions BΘ dans l'année où elles sont posées
1983	240	69	28,7 %
1984	395	108	27,3 %
1985	661	135	20,4 %
1986	814	150	18,4 %
1987	920	160	17,4 %
1988	1031	178	17,3 %
1989	1201	185	15,4 %
1990	1373	212	15,4 %
1991	1382	215	15,6 %
1992	1949	404	20,7 %
TOTAL sur 10 ans	9966	1816	18,2 %

DIAGRAMME 2

**Répartition par année des questions reçues au CRPV de 1983 à 1992
et des questions BΘ dans l'année où elles sont posées**

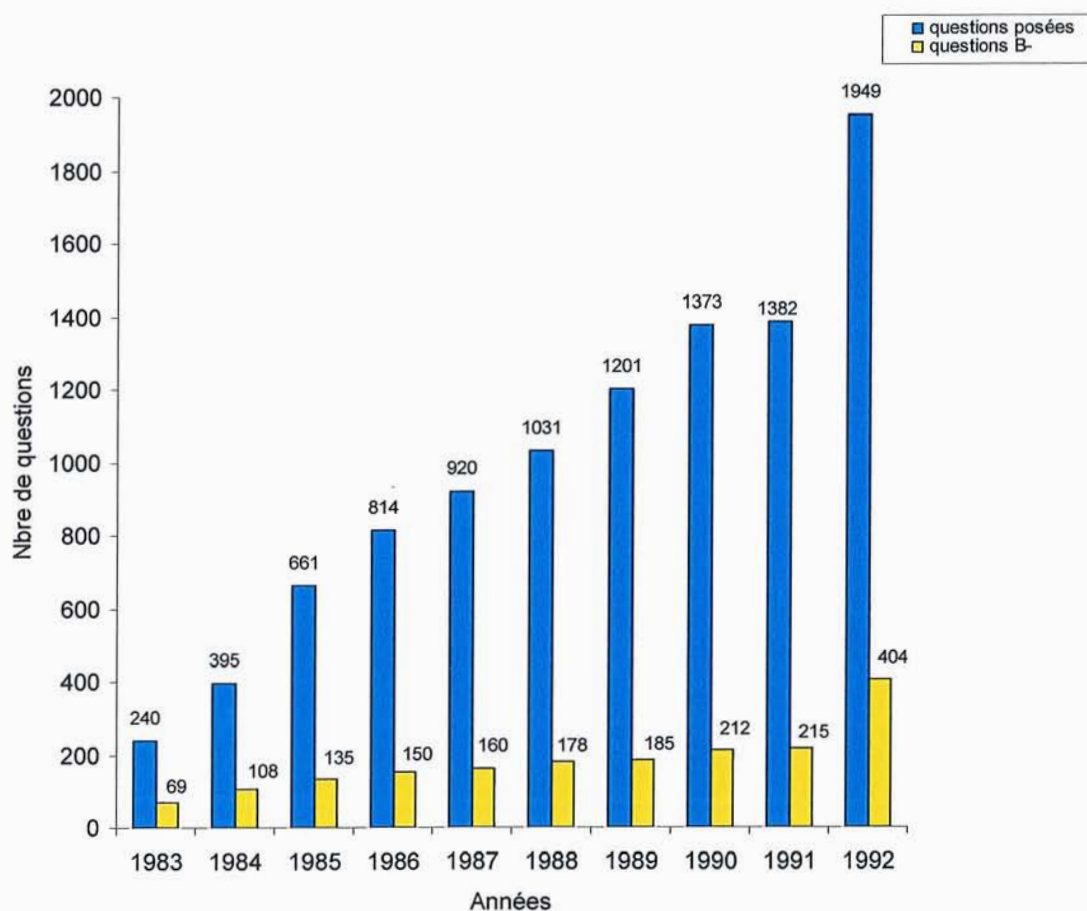


TABLEAU VI**Répartition des questions positivées ($B\oplus$) dans les ouvrages de l'année 2000
par année et sur les 10 ans**

Questions Années	Nombre de questions $B\oplus$ en 2000	Taux de questions $B\oplus$ en 2000 par rapport aux questions $B\ominus$ dans l'année où elles sont posées	Taux de questions $B\oplus$ en 2000 par rapport à l'ensemble des questions posées dans l'année
1983	10	14,5 %	4,2 %
1984	28	25,9 %	7,1 %
1985	37	27,4 %	5,6 %
1986	36	24 %	4,4 %
1987	37	22,4 %	4 %
1988	31	17,4 %	3 %
1989	37	20 %	3,1 %
1990	36	17 %	2,6 %
1991	42	19,5 %	3 %
1992	66	16,3 %	3,4 %
TOTAL sur 10 ans	360	20,4 %	4 %

TABLEAU VII

Nombre et taux des questions B $\ominus$ positivées dans le Vidal 2000, par année et sur les 10 ans

Questions Années	Nombre de questions B $\ominus$	VIDAL 2000		Nombre de questions B $\ominus$ restantes en 2000
		Nombre de questions B $\oplus$	Taux de questions B $\oplus$ /B $\ominus$ dans l'année où elles sont posés	
1983	69	7	10,1 %	62
1984	108	18	16,7 %	90
1985	135	14	10,4 %	121
1986	150	11	7,3 %	139
1987	160	11	6,7 %	149
1988	178	8	4,5 %	170
1989	185	14	7,6 %	171
1990	212	9	4,2 %	203
1991	215	9	4,2 %	206
1992	404	18	4,5 %	386
TOTAL sur 10 ans	1816	119	6,5 %	1697

DIAGRAMME 3

**Répartition par année des questions B $\oplus$ en 2000
et des questions B $\oplus$ dans le Vidal 2000**

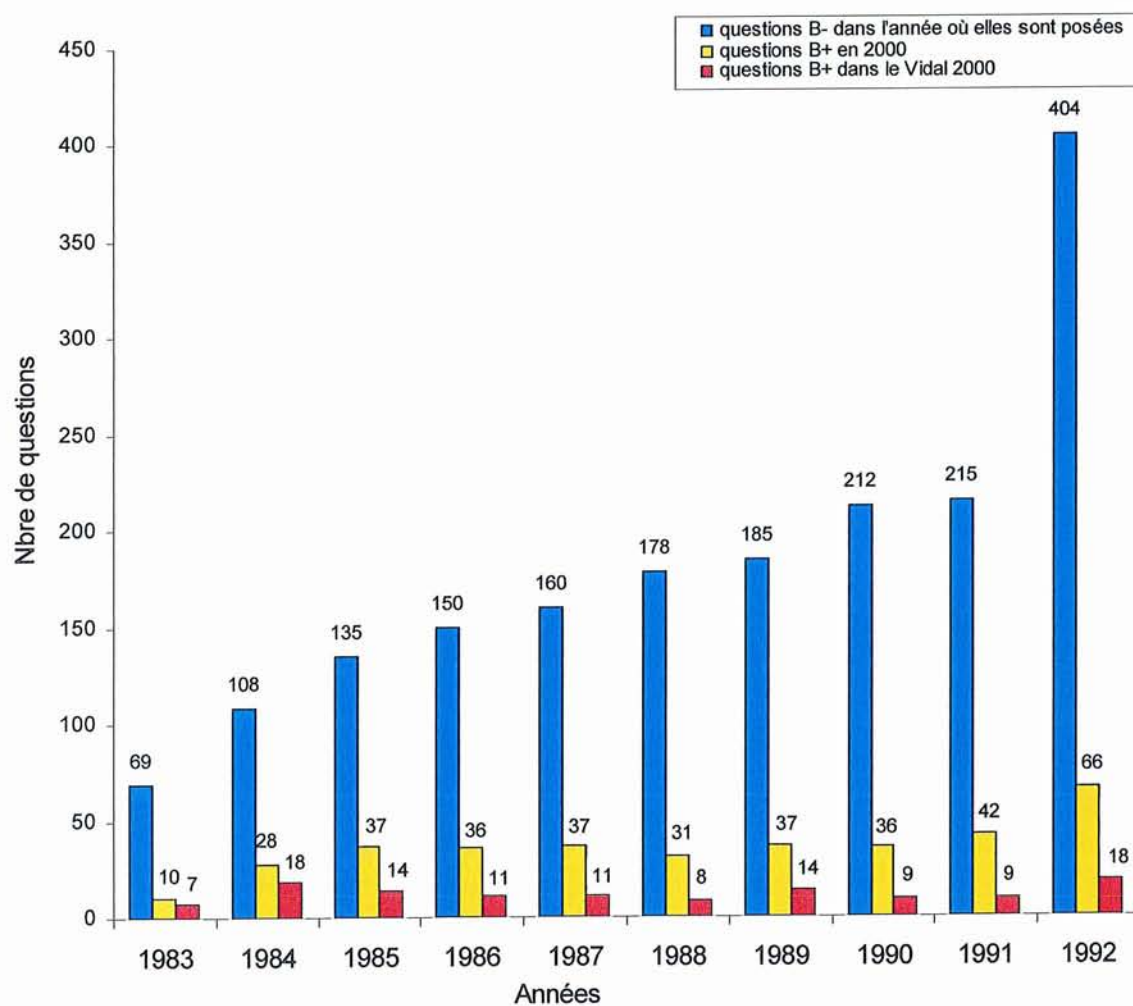


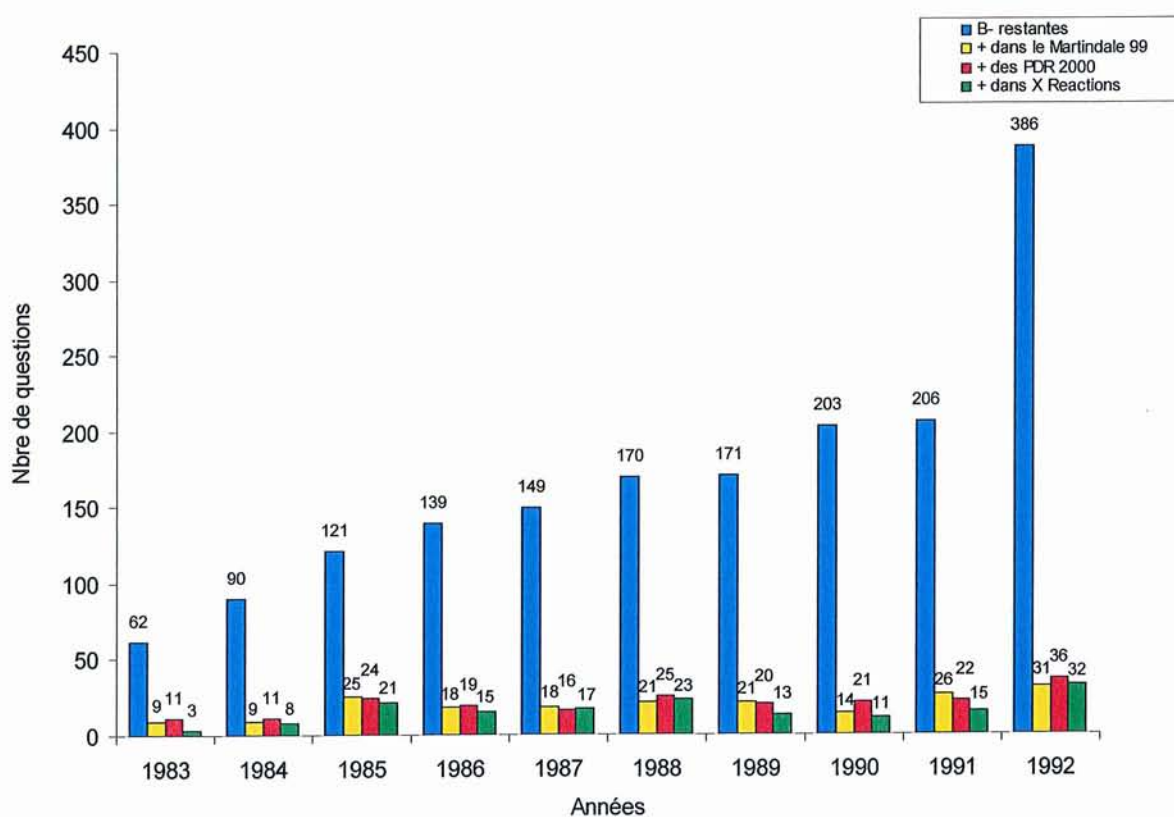
TABLEAU VIII

**Répartition des questions B $\ominus$ restantes après étude dans le VIDAL 2000,
positivées (B $\oplus$) dans les autres sources bibliographiques de 2000
(Martindale, PDR, X Reactions)**

Questions Années	Nombre de questions B $\ominus$ restantes après VIDAL 2000	MARTINDALE 1999		PDR 2000		X REACTIONS 2000	
		Nombre de questions B $\oplus$	Taux de questions B $\oplus$	Nombre de questions B $\oplus$	Taux de questions B $\oplus$	Nombre de questions B $\oplus$	Taux de questions B $\oplus$
1983	62	9	14,5 %	11	17,7 %	3	4,3 %
1984	90	9	10 %	11	12,2 %	8	8,9 %
1985	121	25	20,7 %	24	19,8 %	21	17,4 %
1986	139	18	12,9 %	19	13,7 %	15	10,8 %
1987	149	18	11,7 %	16	10,4 %	17	11 %
1988	170	21	12,3 %	25	14,7 %	23	13,5 %
1989	171	21	12,3 %	20	11,7 %	13	7,6 %
1990	203	14	6,9 %	21	10,3 %	11	5,4 %
1991	206	26	12,6 %	22	10,7 %	15	7,3 %
1992	386	31	8 %	36	9,3 %	32	8,3 %
TOTAL sur 10 ans	1697	192	11,3 %	205	12,1 %	158	9,3 %

DIAGRAMME 4

**Répartition par année des BΘ restantes (après Vidal 2000)
et positivées dans le Martindale 1999, PDR et X Reactions 2000**



B – RESULTATS QUALITATIFS

1) Répartition par classes médicamenteuses des 360 questions B⊕ en 2000

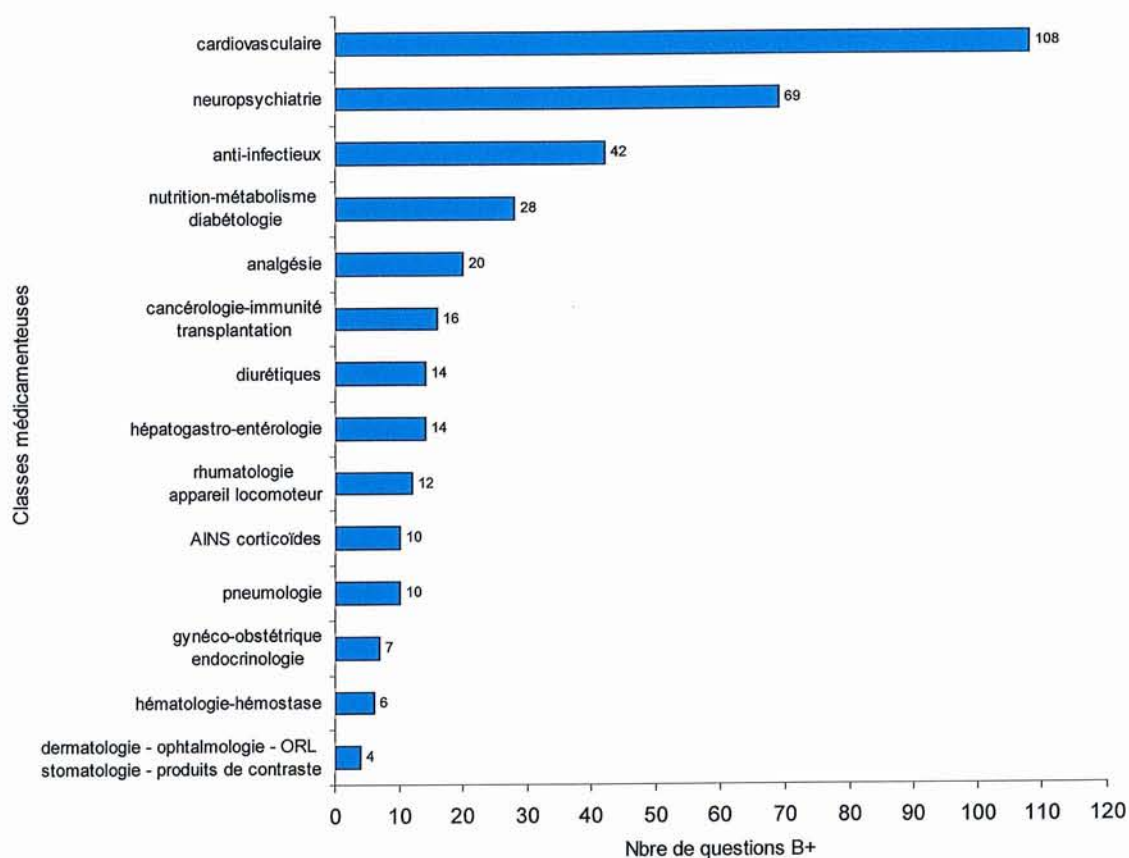
3 classes sont responsables de la majorité des questions B⊕ en 2000 : 219 sur les 360, soit 60,8 % d'EI inconnus qui deviennent connus.

Ce sont les médicaments cardiovasculaires qui prédominent, puis, neuropsychiques et anti-infectieux.

1. Classe cardiovasculaire : 108 = 30 %
2. Classe neuropsychiatrique : 69 = 19,2 %
3. Classe anti-infectieuse : 42 = 11,7 %
4. Classe nutrition – métabolisme – diabétologie : 28 = 7,8 %
5. Classe analgésie : 20 = 5,6 %
6. Classe cancérologie – immunité–transplantation : 16 = 4,4 %
7. Classe diurétique : 14 = 3,9 %
Classe hépatogastroentérologie : 14 = 3,9 %
9. Classe rhumatologie – appareil locomoteur : 12 = 3,3 %
10. Classe AINS – corticoïdes : 10 = 2,8 %
Classe pneumologie : 10 = 2,8 %
12. Classe gynécologie – obstétrique – endocrinologie : 7 = 1,9 %
13. Classe hématologie – hémostase : 6 = 1,6 %
14. Classe dermatologie – ORL – Ophtalmologie – stomatologie et produits de contraste : 4 = 1,1 %

DIAGRAMME 5

Répartition par classes médicamenteuses des 360 questions B $\oplus$ en 2000



2) Répartition par organes – cibles des 360 questions B $\oplus$ en 2000

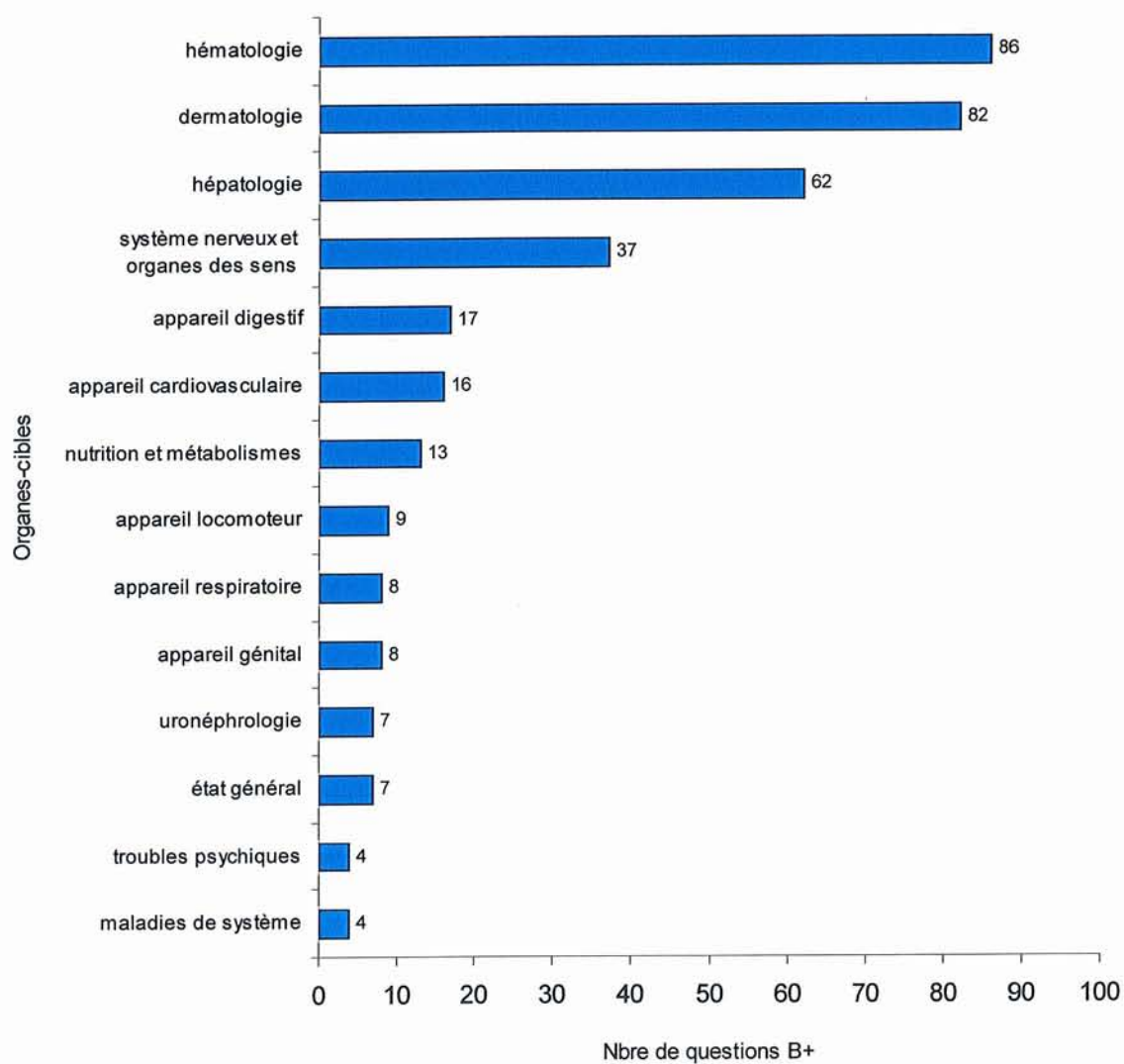
Nous constatons une prédominance des questions B $\oplus$ concernant la toxicité hématologique et dermatologique, puis hépatique. Elles totalisent 230 questions sur les 360 devenues des EI connus, soit 63,9 % de l'ensemble.

Répartition par organes – cibles des 360 questions B $\oplus$ en 2000 :

1. Hématologie : 86 = 23,9 %
2. Dermatologie : 82 = 22,8 %
3. Hépatologie : 62 = 17,2 %
4. Système nerveux et organes des sens : 37 = 10,3 %
5. Appareil digestif : 17 = 4,7 %
6. Appareil cardiovasculaire : 16 = 4,4 %
7. Nutrition et métabolisme : 13 = 3,6 %
8. Appareil locomoteur : 9 = 2,5 %
9. Appareil respiratoire : 8 = 2,2 %
Appareil génital (♂ et ♀) : 8 = 2,2 %
10. Uronéphrologie : 7 = 1,9 %
Etat général : 7 = 1,9 %
13. Troubles psychiques : 4 = 1,1 %
Maladies de système : 4 = 1,1 %

DIAGRAMME 6

Répartition par organes-cibles des questions B $\oplus$ en 2000



3) Répartition par effet indésirable des 360 questions B⊕ en 2000

71 EI différents sont retrouvés dans notre étude et 3 prédominent : les thrombopénies, les cytolyse hépatiques et les éruptions cutanées banales comptabilisées 104 fois, soit 28,9 % de l'ensemble.

Ils sont suivis par les leucopénies, les hépatites non définies et les urticaires enregistrés 59 fois, soit 16,4 % de l'ensemble.

Répartition des EI par ordre décroissant :

1. Thrombopénie : 36 = 10 %
2. Cytolyse hépatique : 35 = 9,7 %
3. Eruption cutanée banale : 33 = 9,2 %
4. Leucopénie – agranulocytose : 21 = 5,8 %
5. Hépatite non définie : 19 = 5,3 %
Urticaire : 19 = 5,3 %
7. Toxidermie bulleuse : 10 = 2,8 %
8. Neuropathies périphériques – polynévrite : 9 = 2,5 %
9. Purpura vasculaire : 8 = 2,2 %
Cholestase : 8 = 2,2 %
11. Anémies sans précision : 7 = 2 %
Thrombocytémie : 7 = 2 %
13. Hémolyse : 6 = 1,7 %
Insuffisance rénale : 6 = 1,7 %
Pancréatite : 6 = 1,7 %
16. Convulsions : 5 = 1,4 %
Ataxie : 5 = 1,4 %
Toxidermies non bulleuses : 5 = 1,4 %
Diarrhée : 5 = 1,4 %
20. Vascularite allergique : 4 = 1,1 %
Dépression : 4
Trouble de la libido – impuissance : 4
Douleurs abdominales : 4
Hypercholestérolémie : 4

- Prurit : 4
- Hyperéosinophilie : 4
- Dysesthésies : 4
- Rhabdomyolyse : 4
- 29. Myalgies : 3 = 0,8 %
- Dyskinésies : 3
- Asthénie : 3
- Eczéma : 3
- Photosensibilisation : 3
- Syndrome confusionnel : 3
- HTA : 3
- Hyponatrémie : 3
- Acidose métabolique : 3
- 38. Anémie macrocytaire : 2 = 0,5 %
- Pancytopénie : 2
- Choc anaphylactique : 2
- Hypoglycémie : 2
- Vertige : 2
- Arthrite : 2
- Hyperthermie : 2
- Prise de poids : 2
- Galactorrhée : 2
- Pneumopathie interstitielle : 2
- Pneumopathie non définie : 2
- Lupus : 2
- Syndrome sec : 2
- 51. Alvéolite pulmonaire hémorragique : 1
- Fibrose pulmonaire : 1
- Pleurésie à éosinophile : 1
- Bronchospasme : 1
- Diplopie : 1
- Blépharospasme : 1
- Cœdème papillaire : 1

- Vision trouble : 1
- Agueusie : 1
- HTIC (hypertension intracrânienne) : 1
- Hypocalcémie : 1
- Trouble du rythme cardiaque : 1
- Mucite : 1
- Occlusion : 1
- Trouble de la pigmentation : 1
- Alopécie : 1
- Erythème noueux : 1
- Baisse de l'immunité : 1
- Gynécomastie : 1
- Hyperprolactinémie : 1
- 71. Dysurie : 1

4) Répartition des suspicions d'EI positivées en 2000 dans les 3 classes médicamenteuses les plus souvent concernées :

- médicaments à visée cardiovasculaire,
- médicaments à visée neuropsychiatrique,
- médicaments à visée anti-infectieuse.

Une annotation est mise si la question est positive dans le Vidal 2000.

4.1 – Médicaments à visée cardiovasculaire :

28 médicaments sont à l'origine de 108 questions relatives à des suspicions de EI positivées en 2000.

a) Bêtabloquants :

- Atenolol : 8 questions :
 - thrombopénie
 - leucopénie
 - vascularite
 - purpura
 - lupus
 - 2 hépatites
 - baisse de la libido
- Labétolol : 3 questions
 - thrombopénie
 - dysurie
 - HTIC (hypertension intracrânienne)
- Bisoprolol : 2 questions
 - 2 thrombopénies
- Acébutolol : 1 question
 - leucopénie

b) Antiarythmiques

- Amiodarone : 12 questions
 - 3 thrombopénies V2000⊕
 - neutropénie
 - 2 ataxies V2000⊕
 - dépression
 - vertige
 - rhabdomyolyse
 - agueusie
 - hyponatrémie
 - hypercholestérolémie

- Propafénone : 4 questions
 - 2 polynévrites
 - alopecie
 - diarrhee

- Hydroquinidine : 3 questions
 - 2 cytolyses
 - hypoglycémie

- Flécaïnide : 2 questions
 - thrombopénie
 - myalgie

- Disopyramide : 2 questions
 - thrombopénie
 - polynévrite

- c) Dérivés nitrés

- Isosorbide dinitrate : 1 question
 - rash

- Trinitrine per os : 2 questions
 - 2 urticaires

- Trinitrine transcutanée : 2 questions
 - urticaire
 - dépression

d) Inhibiteurs calciques

- Diltiazem : 9 questions
 - 2 neutrothrombopénies
 - thrombopénie
 - agranulocytose
 - myalgie
 - dépression
 - insuffisance rénale
 - purpura vasculaire
 - impuissance

- Nifédipine : 8 questions
 - 2 neutropénies
 - hémolyse
 - anémie non définie
 - 2 prurits
 - douleur abdominale
 - protéinurie

- Nicardipine : 7 questions
 - 2 cytolyses
 - érythème
 - choc anaphylactique
 - épilepsie
 - insuffisance rénale
 - asthénie

- Vérapamil : 2 questions
 - polynévrite
 - prurit

- Nitrendipine : 1 question

- diarrhée

e) Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

- Captopril : 10 questions

- troubles neuropsychiques : V2000⊕
- anémie : V2000⊕
- 2 thrombopénies
- purpura vasculaire
- diarrhée
- myalgie
- pneumopathie (non définie)
- pleurésie à éosinophiles
- gynécomastie

- Enalapril : 2 questions

- pneumopathie interstitielle
- neuropathie périphérique

- Lisinopril : 1 question

- thrombopénie

f) Antihypertenseurs centraux

- Clonidine : 4 questions

- 2 cytolyses
- cholestase
- troubles du rythme cardiaque

g) Antihypertenseurs vasodilatateurs

- Prazosine : 1 question

- pemphigus

h) Digitaliques

- Digoxine : 4 questions

- neutropénie
- agranulocytose
- thrombopénie V2000⊕
- troubles neuropsychiques V2000⊕

i) Vasodilatateurs et anti-ischémiques

- Buflomédil : 9 questions : toutes positives dans V2000

- 3 urticaires
- 4 érythèmes
- prurit
- tremblements

- Dipyridamole : 4 questions

- 2 cytolyses
- 2 cholestases

- Péribédil : 2 questions

- 2 hépatites

- Nicergoline : 1 question

- hépatite

- Dihydroergotoxine : 1 question

- urticaire

4.2 – Médicaments à visée neuropsychique

29 médicaments sont à l'origine de 69 questions concernant les suspicions d'EI positives en 2000.

a) Neuroleptiques

- Halopéridol : 5 questions
 - 2 cytolyses V2000⊕
 - anémie V2000⊕
 - 2 diarrhées
- Cyamémazine : 2 questions
 - ictère cholestatique V2000⊕
 - hémolyse
- Tiapride : 1 question
 - neutropénie
- Sulpiride : 1 question
 - ictère

b) Anxiolytiques : benzodiazépines

- Bromazépam : 5 questions
 - 3 cytolyses
 - dyskinésies
 - hépatite
- Lorazépam : 5 questions
 - 2 baisses de la libido V2000⊕
 - prurit V2000⊕
 - cytolysse
 - cholestase

- Oxazepam : 2 questions
 - 2 ictères cholestatiques
- Diazepam : 1 question
 - ictère
- Clorazépate : 1 question
 - cytolyse
- Loflazépate : 1 question
 - papules cutanées

c) Autres anxiolytiques

- Méprobamate : 2 questions
 - prurit
 - ataxie
- Hydroxyzine : 1 question
 - thrombopénie

d) Hypnotiques

- Zolpidem : 8 questions
 - urticaire V2000⊕
 - pemphigus
 - 2 anémies
 - 2 neutropénies
 - 2 thrombopénies
- Flunitrazépam : 2 questions
 - 2 cytolyses

- Triazolam : 2 questions

- cytolyse
- dyskinésies

- Acéprométazine : 2 questions

- ictère cholestatique V2000⊕
- polynévrite

e) Antidépresseurs imipraminiques

- Amitriptylline : 2 questions

- 2 toxidermies bulleuses

- Maprotiline : 1 question

- thrombopénie V2000⊕

- Dosulépine : 1 question

- épilepsie V2000⊕

f) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Fluvoxamine : 1 question

- papules cutanées

- Fluoxétine : 1 question

- acné

g) Autres antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO

- Miansérine : 2 questions

- hypotension
- ictère

- Viloxazine : 1 question

- érythrodermie

h) Antiépileptiques barbituriques

- Phénobarbital : 5 questions

- thrombopénie V2000⊕
- 2 pancréatites
- dermatose bulleuse
- hyperéosinophilie

i) Autres antiépileptiques

- Carbamazépine : 7 questions

- 2 prurits V2000⊕
- trouble de la pigmentation
- prise de poids
- baisse de la libido
- hypercholestérolémie,
- blépharospasme

- Acide Valproïque : 3 questions

- réaction anaphylactoïde V2000⊕
- hyponatrémie
- lupus

j) Antiparkinsoniens

- Levodopa : 1 question

- neutropénie

k) Antimigraineux

- Indoramine : 2 questions

- 2 convulsions V2000⊕

- Dihydroergotamine : 1 question

- urticaire

4. 3 – Médicaments à visée anti-infectieuse

23 médicaments sont à l'origine de 42 questions relatives aux suspicions d'EI positivées en 2000.

a) Bêta-lactamines : Pénicillines résistantes aux pénicillinases

- Amoxicilline + acide clavulanique : 4 questions
 - 2 érythèmes V2000⊕
 - pancréatite
 - confusion mentale

b) Bêta-lactamines : Céphalosporines

- 1^{ère} génération : cefadroxil : 1 question
 - érythème polymorphe V2000⊕
- 3^{ème} génération : cefotaxime : 2 questions
 - syndrome de Lyell V2000⊕
 - hépatite

c) Aminosides

- Netilmicine : 1 question
 - thrombocytémie

d) Macrolides

- Roxythromycine : 1 question
 - paresthésies V2000⊕

e) Quinolones de 1^{ère} génération

- Fluméquine : 1 question
 - thrombopénie

f) Fluoroquinolones

- Ofloxacin : 3 questions
 - syndrome de Lyell V2000⊕
 - hépatite V2000⊕
 - galactorrhée
- Pefloxacin : 2 questions
 - 2 altérations de la fonction rénale V2000⊕
- Ciprofloxacine : 1 question
 - pancréatite

g) Antibiotiques glycopeptidiques

- Vancomycine : 4 questions
 - altération de la fonction rénale V2000⊕
 - thrombocytémie
 - épilepsie
 - neurotoxicité

h) Nitro-5-Imidazolés

- Ornidazole : 1 question
 - thrombopénie

i) Sulfamides

- Sulfamethoxazole + trimethoprim : 1 question
 - baisse de l'immunité

j) Antituberculeux

- Isoniazide : 1 question
 - acidose métabolique
- Rifampicine : 2 questions
 - acidose métabolique
 - thrombocythémie
- Ethambutol : 2 questions
 - acidose métabolique
 - hyperthermie

k) Divers antibactériens

- Acide fusidique : 2 questions
 - neutropénie
 - neurotoxicité
- Clofoctol : 1 question
 - érythème V2000⊕

l) Antiviraux

- Aciclovir : 1 question
 - pemphigoïde bulleuse
- Ganciclovir : 1 question
 - diplopie

m) Antiviraux du VIH inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase

- Zidovudine : 1 question
 - anémie

n) Antifongiques

- Amphotéricine B : 4 questions
 - urticaire V2000⊕
 - 2 cytolyses
 - épidermolyse
- Fluconazole : 2 questions
 - 2 cytolyses V2000⊕

o) Antipaludiques

- Chloroquine : 3 questions
 - thrombopénie
 - convulsions
 - ataxie

PARTIE III

DISCUSSION

I – BIAIS ET GESTION DES BIAIS

1) Tenant au type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective avec validation des cas sur dossier, pouvant entraîner une erreur des estimations par excès ou par défaut.

De plus, il est impossible de se référer à une incidence.

Enfin, on ne peut pas tracer un profil pour les médicaments et les SEI peu représentés, ni tenter une analyse statistique.

2) Tenant au recueil des questions

Des disparités existent dans le recueil des questions, celui-ci étant dépendant du demandeur et de l'investigateur, dans la façon dont la question est posée et relevée : c'est le problème aussi de la définition et de la précision des SEI observées et des facteurs associés.

De plus, il existe un caractère aléatoire des questions posées par les médecins. Ceux-ci peuvent également être influencés par les informations extérieures (médias) et par la pression des patients.

La prise de conscience de la PV et de son importance s'est beaucoup développée depuis sa création officielle, entraînant une croissance exponentielle des questions qui sont de mieux en mieux relevées et étudiées par phénomène d'entraînement.

Ces différents facteurs créent des biais, qu'on ne peut supprimer, quant à l'homogénéité des dossiers retenus.

3) Tenant aux sources bibliographiques

L'étude est limitée à un nombre défini d'ouvrages en 2000, par souci d'homogénéité par rapport aux moyens utilisés de 1983 à 1992. Comme nous l'avons vu précédemment, tous les ouvrages non réactualisés n'ont pu être utilisés.

Il faut noter que, parmi l'ensemble des demandes de renseignement faites en 1991, un nombre important de questions BΘ de cette année porte sur des médicaments non retrouvés dans le PDR de 2000 (non commercialisés aux Etats-Unis) : 29 questions concernant 27 médicaments sur un total de 215 questions BΘ en 1991, soit 13,5 %.

Elles sont relatives à des médicaments couramment prescrits en France, et parmi eux :

- nicergoline : SERMION[®]
- miansérine : ATHYMIL[®]
- zopiclone : IMOVANE[®]
- benfluorex : MEDIATOR[®]
- betahistine : SERC[®]
- almitrine : VECTARION[®]
- rilmenidine : HYPERIUM[®]
- leuproréline : ENANTONE[®]

4) **Tenant au traitement des questions**

Nous avons éliminé les faux B⊕ en 2000 en recherchant dans le Vidal de l'année concernée si la SEI n'y était pas décrite. Cependant, nous n'avons pas étudié les questions B⊕ en 2000 dans les autres ouvrages de l'année où elles sont posées.

Ces questions étaient-elles vraiment BΘ à l'époque ? Ceci constitue un bruit de fond gênant dans notre étude.

Les questions trouvées B⊕ dans les ouvrages de l'époque autres que le Vidal sont considérées comme des questions B⊕ dans l'année concernée et n'entrent pas dans notre étude, même si elles sont encore BΘ dans le Vidal de 2000.

Par exemple :

- métoprolole – hypertension
- sulpiride – cholestase,

5) Tenant aux médicaments

Les questions relatives à des médicaments dont la formule a changé depuis 1992 n'ont pas été retenues, comme pour le FEBRECTOL®.

De même, si les formes galéniques ne sont pas précisées, entraînant des EI différents en nombre et en gravité selon la présentation du produit : comme pour les formes orale et injectable de l'amphotéricine B, une interprétation fiable n'étant alors pas possible.

Notre recherche s'est faite sur la DCI des médicaments, les excipients sortant du champ de notre travail.

Si dans un ouvrage, comme le PDR, une classe médicamenteuse est responsable d'un EI, nous avons considéré cette question B $\oplus$ sur la DCI, par effet de classe.

Un médicament très prescrit ou "célèbre" fait l'objet d'un plus grand nombre de questions et donc d'une plus grande surveillance. La recherche bibliographique sera alors plus facilement positive.

Dans notre étude, nous trouvons par ordre décroissant, entre autres :

- 12 questions B $\oplus$ en 2000 pour l'amiodarone,
- 10 pour le captopril,
- 9 pour le diltiazem,
- 8 pour l'aténolol, la nifédipine et le zolpidem,
- 7 pour la nicardipine et la carbamazépine.

Les médicaments "anciens" sont plus souvent B $\oplus$ en 2000 car mieux connus. A l'inverse des médicaments récents qui sont par contre plus souvent notifiés.

Par exemple : le fluconazole (TRIFLUCAN®) a eu son AMM en 1988 ; la première question de cytolyse est arrivée au CRPV de Nancy en juin 1989. Cette question est un EI connu et validé dans le Vidal 2000.

Si l'on se réfère au tableau VI, les taux de questions B $\oplus$ en 2000 sont les plus élevés dans les années 1984 à 1987, concernant donc des médicaments "anciens".

6) Tenant aux SEI

Les SEI sont prises en compte dans le sens précis où elles ont été relevées.

Quand la description d'une SEI est générale, nous avons placé celle-ci dans une rubrique générale.

Par exemple :

- "hépatite" dans "hépatite sans précision"
- "rash, érythème, réaction cutanée" dans "éruption cutanée banale".

Quand la réponse à une question précise est générale, nous l'avons considérée comme BΘ : par exemple, si le symptôme observé est une "toxidermie bulleuse" et que la réponse est "toxidermie" sans précision, nous l'avons notée BΘ.

C'est le problème de la précision des réponses.

Il est impossible d'éliminer certains biais : en particulier la sur-représentation d'une SEI qui a une séméiologie grave ou bien visible (10 % des suspicions d'EI BΘ en 2000 sont des thrombopénies, 9,7 % des cytolyses hépatiques, et 9,2 % des éruptions cutanées banales).

De plus, l'excès ou le déficit de cas observés peut s'expliquer en tout ou en partie par un ou plusieurs facteurs (âge, état, médicaments associés) agissant comme des facteurs de confusion.

II – DISCUSSION DES RESULTATS QUANTITATIFS

9966 questions sont arrivées au CRPV de Nancy de 1983 à 1992.

Parmi les 1816 questions BΘ dans l'année où elles ont été posées, 360 EI inconnus sont connus en 2000, soit presque 1 EI pour 5 suspicions [IC 95 % : 18 % - 21,6 %].

Il reste 1456 questions BΘ en 2000, soit 14,6 % de l'ensemble de 9966 questions reçues pendant 10 ans. Faut-il les considérer comme un simple bruit de fond ?

Les questions posées n'ont qu'un rapport lointain avec l'incidence réelle des EI, et aucune extrapolation sur ce plan ne peut être faite. Loin d'être une anomalie, cet état de fait est la base de l'efficacité du système de PV pour la découverte d'EI nouveaux (21). Et, dans l'attente d'études complémentaires, chaque question posée est à considérer comme une alerte potentielle et à archiver comme telle (21).

Sur les 360 questions B $\oplus$ en 2000, 119 sont B $\oplus$ dans le Vidal de 2000, soit 1 EI sur 3 connu et validé [IC 95 % : 28,2 % - 37,8 %].

On constate que les questions semblent plus souvent B $\oplus$ en 2000 dans le PDR que dans X Réactions.

Taux de questions B $\oplus$ en 2000 :

- dans le PDR : 12,1 %
[IC 95 % : 10,6 % - 13,6 %]
- dans le Martindale : 11,3 %
[IC 95 % : 9,8 % - 12,8 %]
- dans X Reactions : 9,3 %
[IC 95 % : 7,9 % - 10,6 %]

Si l'on compare ces 3 pourcentages :

- la différence est significative entre PDR et XR ($p < 0,01$),
- la différence est non significative entre PDR et Martindale, comme entre Martindale et X Reactions.

Cette comparaison, vu le type d'étude, n'autorise aucun indice de pertinence, et ces résultats ne sont valables que dans le contexte de notre étude.

III – DISCUSSION DES RESULTATS QUALITATIFS

1) Les classes médicamenteuses

Sur les 360 questions B $\oplus$ en 2000, nous retrouvons une nette prépondérance des médicaments à visée cardiovasculaire (30 %) comme dans l'étude réalisée en 1987 et portant sur les appels reçus en 1987 au CRPV de Nancy (208).

Ceci peut s'expliquer (208) :

- par l'existence de nombreuses spécialités,
- par une distribution pharmaceutique élevée,
- par une polythérapie presque constante,
- par une activité pharmacologique réelle.

Viennent ensuite les classes neuropsychiatrique (19,2 %) et anti-infectieuse (11,7 %) qui sont également très prescrites, avec de nombreuses spécialités ayant une forte activité.

Ceci peut expliquer en partie que les SEI les concernant deviennent plus souvent des EI connus.

2) Les patients polymédiqués

Nous retrouvons un nombre important de questions devenues des EIM connus dans les ouvrages de 2000, chez les patients prenant 3 médicaments ou plus.

Rappelons que dans notre étude, une question est un couple "1 médicament en DCI – 1 SEI".

Un appel reçu au CRPV se définit comme une demande de renseignement concernant un ou plusieurs médicaments soupçonnés d'être responsables d'une ou plusieurs SEI.

Nous avons pris en compte les questions B Θ quand l'appel concerne 3 médicaments ou plus donnés à un même patient, et que les 3 questions ou plus contenues dans cet appel sont B Θ , dans l'année où elles sont posées.

163 questions B $\oplus$ en 2000 concernent les patients prenant 3 médicaments ou plus, soit 45,3 % des 360 questions B $\oplus$ en 2000.

Ainsi, dans presque un cas sur deux, les SEI devenues des EI connus en 2000, touchent des patients traités par 3 médicaments ou plus.

Ces 163 questions correspondent à 9 % de l'ensemble des questions B Θ dans l'année où elles ont été posées [IC 95 % : 7,7 % - 10,3 %].

Et donc, dans presque 1 cas sur 10, une SEI devient un EI connu en 2000 chez les patients prenant 3 médicaments ou plus.

Ces chiffres montrent une fois de plus la nécessité de bien évaluer le bénéfice – risque d'une plurithérapie.

TABLEAU IX

Répartition des questions B $\oplus$ en 2000 chez les patients traités par 3 médicaments ou plus

Questions Années	Nombre de questions B $\oplus$ dans l'année où elles sont posées	Nombre de questions B $\oplus$ en 2000	Nombre de questions B $\oplus$ en 2000 quand l'appel concerne <u>3 médicaments ou plus</u> donnés à un patient	Taux des questions B $\oplus$ en 2000 relatives à 1 appel concernant <u>3 médicaments ou plus</u> par rapport à l'ensemble des questions B $\oplus$ dans l'année considérée
1983	69	10	9	90 %
1984	108	28	8	28,6 %
1985	135	37	14	37,8 %
1986	150	36	11	30,5 %
1987	160	37	17	45,9 %
1988	178	31	17	54,8 %
1989	185	37	8	21,6 %
1990	212	36	15	41,7 %
1991	215	42	19	45,2 %
1992	404	66	45	68,2 %
TOTAL sur 10 ans	1816	360	163	45,3 %

3) Les organes - cibles

Pour les 360 questions B $\oplus$ en 2000, nous retrouvons une prédominance nette des EI en :

- hématologie (23,9 %),
- puis dermatologie (22,8 %),
- et hépatologie (17,2 %).

3.1 – Croisement des 3 organes-cibles et des 3 classes médicamenteuses concernés le plus fréquemment par les questions B $\oplus$ en 2000

Nous avons croisé les 3 organes-cibles ci-dessus avec les 3 classes médicamenteuses concernées le plus fréquemment par les questions B $\oplus$ en 2000 :

- cardiovasculaire (hors diurétiques),
- neuropsychique,
- anti-infectieuse.

TABLEAU X

**Répartition des 3 classes médicamenteuses
et des 3 organes-cibles concernés le plus fréquemment
par les suspicions d'EI positivées en 2000**

Suspensions Classe Médicamenteuse	Troubles hématologiques 86 questions B$\oplus$	Troubles dermatologiques 82 questions B$\oplus$	Troubles Hépatodigestifs 79 questions B$\oplus$
à visée cardiovasculaire, hors diurétiques : 28 médicaments	27 = 31,4 % dont 5 V2000 $\oplus$ (= 5,8 %)	20 = 24,4 % dont 8 V2000 $\oplus$ (= 9,7 %)	20 = 25,3 %
à visée neuropsychique : 29 médicaments	14 = 16,3 % dont 3 V2000 $\oplus$ (3,5 %)	15 = 18,3 % dont 5 V2000 $\oplus$ (6,1 %)	23 = 29,1 % dont 4 V2000 $\oplus$ (5 %)
à visée anti-infectieuse : 23 médicaments	9 = 10,5 %	9 = 11 % dont 7 V2000 $\oplus$ (8,5 %)	8 = 10,1 % dont 3 V2000 $\oplus$ (4 %)
TOTAL 80 médicaments	50/86 = 58,1 %	44/82 = 53,7 %	51/79 = 64,5 %

Les questions B⊕ les plus fréquentes sont ici relatives aux troubles :

- hématologiques pour la classe cardiovasculaire,
- hépatodigestifs pour la classe neuropsychique,
- dermatologiques pour la classe anti-infectieuse,

Ces 3 classes médicamenteuses sont responsables de :

- 64,5 % des troubles hépatodigestifs,
- 58,1 % des troubles hématologiques,
- 53,7 % des troubles dermatologiques.

Ceci, à la différence de l'ensemble des classes médicamenteuses où les troubles hématologiques, puis dermatologiques prédominent.

3.2 – Couples médicaments – EI parus dans le Vidal de 2000

Dans les 3 classes médicamenteuses à l'origine le plus fréquemment des questions relatives aux suspicions d'EI B⊕ 2000, les couples médicament-EI parus dans le Vidal 2000 sont :

▪ Pour les médicaments à visée cardiovasculaire :

28 sont responsables de 30 % des questions B⊕ 2000, soit 108 questions. Parmi elles, 18 sont positivées dans le Vidal 2000 : 4 médicaments et 10 EI différents sont concernés, soit 10 couples médicament – EI :

- Captopril
 - anémie
 - troubles neuropsychiques
- Digoxine
 - thrombopénie
 - troubles neuropsychiques
- Buflomédil
 - prurit
 - urticaire
 - érythème
 - tremblements
- Amiodarone
 - thrombopénie
 - ataxie

Les firmes pharmaceutiques ont ainsi dû modifier les RCP de ces 4 médicaments afin que ces 10 EI y paraissent.

▪ Pour les médicaments à visée neuropsychique :

29 sont mis en cause dans 19,2 % des questions B⊕ 2000 soit 69 questions ;

17 de celles-ci sont positivées dans le Vidal 2000, ce qui représente 13 couples médicament – EI. (11 produits – 13 EI différents). Les RCP de ces 11 médicaments ont été modifiés pour y publier ces 13 EI

- Halopéridol - cytolysse
 - anémie
- Cyamémazine - ictère cholestatique
- Lorazépam - baisse de la libido
 - prurit
- Zolpidem - urticaire
- Acéprométazine - ictère cholestatique
- Maprotiline - thrombopénie
- Dosulépine - convulsion
- Phénobarbital - thrombopénie
- Acide valproïque - réaction anaphylactoïde
- Carbamazépine - prurit
- Indoramine - convulsion

▪ Pour les médicaments à visée anti-infectieuse :

23 sont à l'origine de 11,2 % des questions B⊕ 2000 soit 42 questions :

14 sont positivées dans le Vidal 2000, ce qui fait 11 couples médicament – EI (10 produits – 11 EI différents).

- Amoxicilline + acide clavulanique - érythème
- Cefadroxil - érythème
- Cefotaxime - syndrome de Lyell
- Roxythromycine - paresthésies
- Ofloxacine - hépatite
 - syndrome de Lyell

- Pefloxacinine - altération de la fonction rénale
- Vancomycine - altération de la fonction rénale
- Clofoctol - érythème
- Amphotéricine B - urticaire
- Fluconazole - cytolyse

Ainsi, les RCP de ces 10 produits ont été modifiés pour y inclure ces 11 EI.

3.3 – Nombre de RCP modifiés

- L'ensemble de ces 3 classes pharmacothérapeutiques représente :
 - 80 médicaments,
 - à l'origine de 219 questions B $\oplus$ en 2000,
 - soit 60, 9 % de l'ensemble des questions B $\oplus$ en 2000.

Nous retrouvons, pour ces 3 classes, 49 questions positivées dans le Vidal de 2000, ce qui correspond à 34 EI concernant 25 médicaments dont les RCP ont dû être modifiés par les firmes pharmaceutiques.

Classe \ Nombre	Questions V2000$\oplus$	Médicament	EI
Cardio-vasculaire	18	4	10
Neuro-psychique	17	11	13
Anti-infectieuse	14	10	11
TOTAL	49	25	34

TABLEAU XI. RCP modifiés dans les 3 classes médicamenteuses prépondérantes

- Les 3 organes-cibles les plus souvent concernés représentent 247 questions B⊕ en 2000 sur l'ensemble des 360 questions positivées en 2000.

On retrouve 144 couples "médicament-question B⊕ en 2000" soit 58,3 % pour ces 3 classes médicamenteuses vis-à-vis de ces 3 organes-cibles.

Parmi ces couples, 35 sont publiés dans le Vidal 2000, ce qui correspond à 24 EI concernant 20 médicaments, dont les RCP ont dû être modifiés par les firmes pharmaceutiques.

Classe \ Nombre	Questions V2000⊕	Médicament	EI
Cardio-vasculaire	13	4	6
Neuro-psychique	12	9	10
Anti-infectieuse	10	7	8
TOTAL	35	20	24

TABLEAU XII. RCP modifiés dans les 3 classes médicamenteuses prépondérantes pour les EI concernant les organes-cibles les plus fréquemment touchés.

IV – MODIFICATIONS DU RCP ET DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

1) Critères de modification du RCP

Le RCP est la source d'information officielle nécessaire au prescripteur pour le guider dans l'évaluation du bénéfice-risque de la prise en charge thérapeutique des patients.

Son actualisation doit être régulière, en particulier pour les informations relatives à la sécurité d'emploi, qui sont encore limitées lors de l'obtention de l'AMM.

Des modifications sont proposées par le titulaire de l'AMM ou les autorités de santé à partir d'un signal généré par l'analyse de sources d'informations multiples :

- études toxicologiques,
- essais cliniques
- EI recueillis par les structures de PV des laboratoires pharmaceutiques selon 2 modalités :
 - fiches de déclaration immédiate, concernant les EI graves survenant en France et, sous certaines conditions, ceux provenant de l'étranger,
 - rapports de synthèse périodiques actualisés de PV appelés PSUR (Periodic safety update report) contenant l'ensemble des données de PV recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée.

Toute information qui pourrait modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament doit être immédiatement transmise à l'Afssaps.

- notification spontanée,
- enquêtes de PV,
- études de pharmacoépidémiologie,
- la littérature médicale.

Celle-ci, référenciée, est jointe en annexe à la demande de modification et analysée. Les bases de données bibliographiques interrogées, ainsi que les stratégies de recherche (période, mots-clés) doivent être mentionnées.

La modification du RCP est faite dans l'attente d'un bénéfice réel pour le patient. Il n'existe pas de critère indiscutable permettant de l'initier : ce sont l'expertise médicale et le jugement scientifique qui motivent la décision. Celle-ci sera d'autant plus rapide qu'elle pourra prévenir des conséquences préjudiciables en terme de santé publique.

2) Données de la littérature avant modification du RCP : étude de 3 exemples B $\oplus$ dans le Vidal de 2000

2.1 – Fluconazole - cytolyse

Le TRIFLUCAN[®] a eu son AMM en 1988.

La 1^{ère} notification validée au CRPV de Nancy date de juin 1989.

Jusqu'à fin 1995, 21 cas de cytolyse ont été enregistrés dans la BQF.

La recherche bibliographique met en évidence 7 publications relatives à cet EIM jusqu'en 1996 (48, 81, 93, 114, 168, 216, 228), et en particulier :

- Fluconazole – induced jaundice en 1990 (81),
- "Dose-dépendant fluconazole hepatotoxicity proven on biopsy rechallenge en 1992 (228),
- Evaluation of hepatic injury arising during fluconazole therapy en 1994 (216),
- "Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole" en 1995 (48).

Le RCP a été modifié en 1996 : "augmentation des transaminases hépatiques, généralement réversible à l'arrêt du traitement ; des atteintes hépatiques sévères, éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole (...), ont été exceptionnellement rapportées".

2.2 – Captopril - anémie

L'AMM du LOPRIL® date de 1981.

25 cas d'anémie sont comptabilisés dans la BQF jusqu'à fin 1996.

9 articles sont parus sur ce sujet jusqu'en 1996 (69, 97, 104, 109, 113, 118, 202, 206, 224), et notamment :

- "Captopril – associated transient aplastic anemia" en 1985 (113),
- "Captopril and aplastic anemia" en 1989 (118),
- "Captopril – associated aplastic anemia" en 1990 (206),
- "Aggravation of anemia in a hypertensive hemodialysis patient by captopril treatment" en 1995 (97).

Le RCP a été modifié en 1997 : "Une anémie a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés) : cf Mises en garde/Précaution d'emploi".

2.3 – Ofloxacine - hépatite

L'OFLOCET[®], mis sur le marché en 1987, a eu son AMM en 1986.

35 cas d'hépatopathies sont répertoriés dans la BQF jusqu'à fin 1995.

Dans la littérature nous retrouvons 2 références concernant cet EIM jusqu'en 1995 (36, 103) :

- "Ofloxacin induced acute severe hepatitis" en 1991 (36),
- "Cholestatic hepatitis related to quinolones : a report of two cases" en 1995 (103).

Le RCP a été modifié en 1996 : "exceptionnellement hépatite".

3) Questions BΘ dans le Vidal de 2000, étudiées dans le Vidal de 2003

3.1 – Questions BΘ dans le Vidal de 2000 et B⊕ dans les autres ouvrages de 2000

Dans ce groupe, nous avons pris en compte les questions relatives à « une SEI donnée pour un médicament donné » posées deux fois ou plus au CRPV de 1983 à 1992 :

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| - Aténolol : | 2 hépatites |
| - Nifédipine : | 2 neutropénies |
| | 2 prurits |
| - Nicardipine : | 2 cytolyses |
| - Diltiazem : | 2 neutrothrombopénies |
| - Propafénone : | 2 polynévrites |
| - Dipyridamole : | 2 cytolyses |
| | 2 cholestases |
| - Zolpidem : | 2 anémies |
| | 2 neutropénies |
| | 2 thrombopénies |
| - Fénofibrate : | 2 thrombopénies |
| - Phénobarbital : | 2 pancréatites |

- Spironolactone : 2 cytolyses
- Bromazépam : 3 cytolyses

La classe des médicaments cardiovasculaires et les 3 organes-cibles, sang – peau – foie, se retrouvent une fois de plus principalement concernés.

En étudiant ces questions dans le Vidal de 2003, nous retrouvons 2 couples "médicament-EI" B $\oplus$:

- Nifédipine – prurit

L'AMM de l'ADALATE[®] de 1978 a été modifiée en 2002. Cet EI n'est pas signalé dans les sources bibliographiques françaises ou étrangères autres que le Vidal 2002. Il a été validé en raison des notifications faites au laboratoire pharmaceutique et aux CRPV, et par effet, de classe (amlodipine – prurit décrit en 1997).

- Aténolol – hépatite

Le RCP de la TENORMINE[®] décrit une augmentation exceptionnelle des transaminases et quelques cas de cholestase intrahépatique. Son AMM de 1978 a été modifiée en 2001. Une publication relative à cet EI est parue dans la littérature étrangère en 1995 (233).

Les autres questions sont restées B $\ominus$ dans le Vidal de 2003.

3.2 – Questions B $\ominus$ en 2000 : dans tous les ouvrages étudiés

Si nous considérons les questions B $\ominus$ dans le Vidal et les autres ouvrages de 2000, concernant une SEI donnée pour un médicament donné, posées deux fois ou plus au CRPV de 1983 à 1992, nous relevons par ordre croissant :

- rilménidine : 2 thrombopénies
- oxybutynine : 2 thrombopénies

- naftidrofuryl : 2 thrombopénies
- zopiclone : 2 thrombopénies
- buflomédil : 2 thrombopénies
2 toxidermies bulleuses
- piracétam : 3 thrombopénies
- trimétazidine : 3 thrombopénies
- bétahistine : 3 thrombopénies
- digoxine : 4 cytolyses.

Nous retrouvons la prépondérance de la classe des médicaments cardiovasculaires et des thrombopénies.

En étudiant ces questions dans le Vidal de 2003, les thrombopénies y sont B $\oplus$ pour la bétahistine, notées exceptionnelles. Ce produit, commercialisé en 1975, a eu son AMM de 1973 validée en 1995 et modifiée en 2001 : bien qu'aucun cas n'ait été publié dans la littérature, le RCP a été modifié sous l'impulsion des notifications faites directement au laboratoire SOLVAY PHARMA et celles reçues aux CRPV : 9 cas sont enregistrés dans la BQF, de la commercialisation du produit à 2001.

Les autres médicaments sont restés B $\ominus$ dans le Vidal de 2003.

4) Conclusion

Notre travail met en évidence plusieurs points :

- Les EIM apparaissant au long cours et rares bénéficient au mieux de la fonction d'alerte des demandes de renseignement :
"questions d'hier, effets indésirables d'aujourd'hui" (73). Ces EIM nouveaux et imprévisibles ont été identifiés plusieurs années après leur commercialisation et leur incidence est faible.
- Le délai entre l'AMM et la première question posée au CRPV de Nancy va :
 - de 1 an pour "fluconazole-cytolyse",
 - à 2 ans pour "captopril-anémie",
 - à 4 ans pour "ofloxacine-hépatite",
 - à 7 ans, voire plus, pour bétahistine-thrombopénie".
- Certains EIM n'ont jamais fait l'objet d'une publication malgré leur gravité potentielle en raison de leur fréquence exceptionnelle ("bétahistine - thrombopénie"). D'autres induisant une altération de la qualité de la vie ("nifédipine-prurit" ont vu leur RCP modifié par effet de classe (prurit généralisé décrit en 1997 avec l'amlodipine).
- Pour les autres exemples choisis, le délai entre l'AMM et la première publication de l'EIM va de 2 ans (fluconazole – cytolyse) à 5 ans (ofloxacine – hépatite) voire 17 ans (aténolol – hépatite).

TABLEAU XIII

**Dates de modification des RCP
en fonction des dates des questions posées au CRPV de Nancy
et celles des publications relatives à ces EIM**

Couple "Médicament-EI" et nombre de questions le concernant jusqu'en 1992	Dates	AMM	Première question posée au CRPV de Nancy depuis 1983	Première publication	Dernière publication avant modification du RCP	Modification du RCP
Fluconazole- cytolyse : 1		1988	1989	1990	1995	1996
Captopril- anémie : 1		1981	1983	1983	1995	1997
Ofloxacin- hépatite : 1		1986	1990	1991	1995	1996
Aténolol- hépatite : 2		1978	1985	1995	1995	2001
Nifédipine- prurit : 2		1978	1986	/	/	2002
Bétahistine- thrombopénie : 3		1973	1990	/	/	2001

(Base de données interrogée : Medline – Autres sources : Firmes Pharmaceutiques)

- Le rôle joué par les données de la littérature dans la modification des "RCP" est bien mis en évidence dans les trois premiers exemples du tableau XIII.

Le délai entre la date de la première publication de l'EIM et celle de la modification du RCP est en moyenne de 5 à 6 ans : comme pour "fluconazole-cytolyse" qui a fait l'objet de 7 publications de 1988 à 1996. Mais pour "captopril-anémie", il est de 14 ans : 9 références bibliographiques sont retrouvées de 1981 à 1997 pour cet EIM réversible qui concerne des terrains particuliers.

L'intervalle de temps est court entre la date de dernière publication de l'EIM et celle de la modification du RCP :

- quelques mois pour "fluconazole-cytolyse", les deux dernières références rapportant deux cas de décès (48, 114),
- un an pour "ofloxacine-hépatite" (103),
- deux ans pour "captopril-anémie" (97).

Ces délais correspondent au temps nécessaire à l'analyse des données bibliographiques, confrontée aux notifications, aux enquêtes, aux expertises et aux autres facteurs entrant en jeu dans la décision finale. Il est d'autant plus court que l'EI est grave et/ou non réversible à l'arrêt du traitement. Ces EI potentiels ont donc fait l'objet de publications d'alerte en France comme à l'étranger avant modification des RCP.

- Tout ceci rejoint notre réflexion et incite à prendre en compte le mieux possible ces demandes de renseignement. Cette attention ne doit pas négliger les médicaments qui se prévalent d'une meilleure tolérance, exposant au risque d'une prescription systématique chez des patients à risque majoré (31, 163).

V – INTERET D'UNE BASE DE DONNEES DES DEMANDES DE RENSEIGNEMENT ET DES REPONSES

1) Logiciel commun aux CRPV

Comme nous l'avons vu dans la première partie (73, 229), le nombre croissant des demandes de renseignement nécessite une gestion informatique qui pourrait être commune à tous les CRPV, en liaison avec l'Afssaps : à l'image de la BQF pour les notifications (146, 212, 229) ou du logiciel de suivi des grossesses (34). Les données intégrées dans ce logiciel commun pourraient être colligées de la façon suivante (21, 34, 79) :

- nom du médicament : DCI en clair, forme galénique, dose, date de début et de fin éventuelle de traitement,
- code d'organe : adapté de la classification proposée par l'OMS,
- nom du symptôme en clair et sa gravité,
- âge, sexe et antécédents du patient, traitements associés,
- date de la question et son numéro d'enregistrement chronologique dans l'année,
- qualité du demandeur, ses lieu et mode d'exercice,
- modalités techniques d'interrogation et de réponse (téléphone, fax, mail, courrier),
- délai de la réponse,
- ouvrages et bases de données interrogées ainsi que les mots-clés utilisés, la positivité ou non de la recherche pour chaque source bibliographique,
- la recherche éventuelle auprès de spécialistes, d'organismes ou des firmes pharmaceutiques,
- la requête, le cas échéant, dans la BQF,
- le suivi des questions,
- les questions et les réponses doivent être "anonymisées".

2) But

Le but d'une base de données des demandes de renseignement et des réponses est :

- d'affiner les possibilités de saisir un signal d'alerte en soumettant à une analyse informatique la liste des questions posées en fonction de la fréquence ou de la gravité de l'EI potentiel (21, 34, 79,80).

Pour chaque médicament, il est possible de comparer le profil des questions posées par organe cible à celui de l'ensemble de la base. De même, la distribution des médicaments peut être étudiée pour chaque EI suspecté (21,80).

$$\begin{array}{l} \text{nombre attendu} \\ \text{de toxicité suspectée} \\ \text{d'un organe-cible} \\ \text{donné avec} \\ \text{un médicament} \\ \text{donné} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{nombre total de questions} \\ \text{relatives à la toxicité de} \\ \text{l'organe-cible donné dans} \\ \text{la base} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{nombre total de questions} \\ \text{posées avec le médicament} \\ \text{donné dans la base} \end{array}}{\text{nombre total de questions enregistrées dans la base}}$$

$$\begin{array}{l} \text{nombre attendu} \\ \text{d'un EI suspecté} \\ \text{donné avec} \\ \text{un médicament} \\ \text{donné} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{nombre total de questions} \\ \text{relatives à l'EI donné} \\ \text{dans la base} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{nombre total de questions} \\ \text{posées avec le médicament} \\ \text{donné dans la base} \end{array}}{\text{nombre total de questions enregistrées dans la base}}$$

Toute différence significative entre les nombres attendu et observé débouche sur une alerte potentielle à approfondir par des enquêtes de PV, des études expérimentales ou de pharmacoépidémiologie.

- de permettre un gain de temps précieux dans la recherche bibliographique nécessaire aux réponses. De plus, cette base en permanence actualisée serait probablement, pour l'application envisagée, d'une qualité supérieure aux banques de données existant dans ce domaine (21,80).

CONCLUSION

Le rôle de la pharmacovigilance, née des limites des études expérimentales et des essais cliniques, est de décrire, quantifier, comprendre et prévenir le risque thérapeutique responsable d'une morbidité et d'une mortalité souvent sous-estimées, évitables dans un tiers des cas environ.

Les effets indésirables survenant au long cours et rares bénéficient au mieux de la fonction d'alerte des demandes de renseignement. Ces "questions d'hier devenues des effets indésirables reconnus aujourd'hui" ont presque toujours fait l'objet de publications avant les modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit. Ainsi, bien que les demandes de renseignement aient un rapport lointain avec l'incidence réelle des effets indésirables, du fait en particulier de l'importance de la sous-notification, ceci doit nous inciter à prendre en compte le mieux possible les questions posées et à les archiver comme une alerte potentielle.

La mission d'information de la pharmacovigilance, primordiale dans le cadre de la prévention des effets indésirables, est très coûteuse en temps. Le nombre croissant des questions rend nécessaire leur informatisation, sur le plan régional, ou, mieux encore, sur le plan national, pour créer une base de données commune à tous les centres régionaux de pharmacovigilance. Celle-ci permettrait de gagner un temps précieux et d'affiner les possibilités de saisir un signal d'alerte qui serait ensuite évalué par des enquêtes et des études expérimentales ou de pharmacoépidémiologie.

L'utilisation d'une telle base de données viendrait en complément des moyens humains, ceux-ci permettant une réponse personnalisée aux questions posées.

BIBLIOGRAPHIE



1 – ABENHAIM L, MORIDE Y, BRENOT F, BENICHOU J et al.

Appetite – suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996 ; 335 : 609-616.

2 – AGENCE DU MEDICAMENT, ASSOCIATION DES CRPV, SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Médicaments à usage humain. Therapie 1995 ; 50 : 547-555.

3 – AGENCE FRANCAISE de SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Bulletin de l'Ordre 1999 ; 365 : 523-526.

4 – ALVAREZ-REQUEJO A, CARVAJAL A, BEGAUD B, MORIDE Y, VEGA T, ARIAS L.

Underreporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. Eur J Clin Pharmacol 1998 ; 54(6) : 483-488.

5 – ANGLES A, BAGHERI H, MONTASTRUC J, MAGNAVAL J., LE RESEAU FRANÇAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.

Adverse drug reactions to antimalarial drugs. Analysis of spontaneous report from the French pharmacovigilance database (1996-2000). Press Med 2003 ; 32 (3) : 106-113.

6 – ANONYMOUS.

International reporting of adverse drug reactions. Final report of CIOMS working group. Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva, 1990.

7 – ARLETT P, HARRISON P.

Compliance in European pharmacovigilance : a regulatory view. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001 ; 10 (4) : 301-302.

8 – ARME-PHARMACOVIGILANCE.

Methodological approaches in pharmacoepidemiology : application to spontaneous reporting. Amsterdam : Elsevier Ed 1993 : 175 p.

9 – ARME-PHARMACOVIGILANCE.

Etudes de cohortes en pharmacovigilance. 2^{ème} édition. Bordeaux : ARME – Pharmacovigilance Ed 1995 : 180 p.

10 – ARME-PHARMACOVIGILANCE.

Données françaises de morbidité utiles en Pharmacovigilance. 2^{ème} édition. Bordeaux : ARME – Pharmacovigilance Ed 1997 : 228 p.

11 – ARME-PHARMACOVIGILANCE.

La comparaison des nombres attendu et observé en pharmacovigilance : principe, mise en œuvre et applications. Bordeaux : ARME – Pharmacovigilance Ed. 1999 : 52 p.

12 – ARRETE du 2 décembre 1976 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance. Journal Officiel de la République française, 19 décembre 1976 : 7319.

13 – AURICHE M.

Gestion des effets indésirables avant et après mise sur le marché. Therapie 1988 ; 43 : 299-306.

14 – AUTRET-LECA E, JONVILLE-BERA A, BEAU-SALINAS F.

Vaccines pharmacovigilance. Rev Prat 2004 ; 54 (5) : 526-531.

15 – BACKSTROM M, MJORNDAL T, DAHLQVIST R.

Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002 ; 11 (8) : 647-650.

Erratum in : Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003 ; 12 (2) : 157-159.

16 – BARBAUD A, TRECHOT P, SCHMUTZ J.

Pharmacovigilance des accidents cutanés de contact aux médicaments. Ann Dermatol Venereol 1997 ; 124 : 474-475.

17 – BATES D, CULLEN D, LAIRD N, PETERSEN L, SMALL D et al.

Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. JAMA 1996 ; 274 : 29-34.

18 – BATES D, SPELL N, CULLEN D et al.

The cost of adverse drug events in hospitalised patients. JAMA 1997 ; 277 : 307 – 311.

19 – BAUBET T, PERONNE E.

Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature. Rev Med Int 1997 ; 18 : 380-387.

- 20 – BEGAUD B, EVREUX J, JOUGLARD J, LAGIER G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-118.
- 21 – BEGAUD B, PERE J, TUBERT P, BARAT C, HARAMBURU F, ALBIN H.
Centres de renseignements sur les effets indésirables : une fonction d'alerte aussi. *Thérapie* 1987 ; 42 : 231-237.
- 22 – BEGAUD B, LAGIER G, ESCOUSSE A, MOORE N, MOULIN M.
La méthodologie en Pharmacovigilance. *Communication Partenaires Santé* 1992 : 63 p.
- 23 – BEGAUD B.
Mesure de risque, d'association et d'impact en pharmaco-épidémiologie. Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance ed 1999 : 127 p.
- 24 – BEGAUD B, DANGOUMAU J.
Pharmaco-épidémiologie : définition, problèmes, méthodologie. *Thérapie* 2000 ; 55 : 113-117.
- 25 – BEGAUD B, ALPEROVITCH A.
Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 (5) : 327-332.
- 26 – BEGAUD B, MARTIN K, HARAMBURU F, MOORE N.
Rate of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002 ; 288 (13) : 1588.
- 27 – BEIJER H, DE BLAEY C.
Hospitalisations caused by adverse drug reaction (ADR) : a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002 ; 24 (2) : 46-54.
- 28 – BENEDETTI-BARDET C, GUY C, BOUDIGNAT O, REGNIER-ZERBIB A, OLLAGNIER M., CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.
Adverse effects of Disulone ; results of the France pharmacovigilance inquiry. Regional Centers of Pharmacovigilance. *Thérapie* 2001 ; 56 (3) : 295-299.
- 29 – BERNILLON P, LIEVRE L, PILLONEL J, LAPORTE A, COSTAGLIOLA D.
Record – linkage between two anonymous databes for a capture – recapture estimation of underreporting of AIDS cases : France 1990 – 1993. The Clinical Epidemiology group from Centres d'Information et de Soins de l'Immuno Deficience Humaine. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 (1) : 168-174.

- 30 – BEYENS M, GUY C, RATREMA M, OLLAGNIER M.
Prescription of drugs to pregnant women in France : the HIMAGE study. *Therapie* 2003 ; 58 (6) : 505-511.
- 31 – BLAIN H, JOUZEAU J, NETTER P, JEANDEL C.
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Med int* 2000 ; 21 : 978-988.
- 32 – BLANGY H, LOEUILLE D, CHARY-VALCKENAERE I, CHRISTIAN B, MAY T, GILLET P.
Osteonecrosis of the femoral head in HIV-1 patients : four additional cases. *AIDS* 2000 ; 14 (14) : 2214-2215.
- 33 – BLANGY H, SIMON D, LEVY-CLOEZ A, FEILLET F, FYAD J, TRECHOT P, GILLET P, LASCOMBES P.
Topic silver sulfadiazine bicytopenia : first case. *Therapie* 2002 ; 57 (3) : 307-309.
- 34 – BLAYAC J, HARAMBURU F, LEREBOURS S, VIAL T.
Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. *Press Med* 2000 ; 29 : 115-118.
- 35 – BLEUMINK G, in't Veld B, STRICKER B.
European pharmacovigilance legislation : has it led to implementation or pharmacovigilance inspections ?
Pharmaco-epidemiol Drug Saf 2001 ; 10 (4) : 339-340.
- 36 – BLUM A.
Ofloxacin-induced acute severe hepatitis. *South Med J* 1991 ; 84 (9) : 1158.
- 37 – BONGARD V, MENARD-TACHE S, BAGHERI H, KABIRI K, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC J.
Perception of the risk of adverse drug reactions : differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 (4) : 433-436.
- 38 – BOUCAUD C, LATARJET J.
Brûlure par photosensibilisation lors d'usage cosmétique de méthoxsalène. *Press Med* 1991 ; 20 : 1945-1946.
- 39 – BRAUN D, TRECHOT P, NETTER P, DANLOY V, ANTHOINE D et al.
Recurrent interstitial pneumonitis and dexfenfluramine. *Chest* 1993 ; 103 : 1927.

- 40 – BRAUN D, NIPPERT B, LOEUILLE D, BLAIN H, TRECHOT P.
Pneumopathie interstitielle induite par la fluoxétine. Rev Med Int 1999 ; 20 : 949-952.
- 41 – BROWN E.
Effects of coding dictionary on signal generation : a consideration use of MedDRA compared with WHO-ART. Drug Saf 2002 ; 25 (6) : 445-452.
- 42 – BRUNEAU S, BRUHAT C, LAGARCE L, LAINE-CESSAC P.
Retrospective study of adverse drug reactions in the elderly : experience of Regional Center for Pharmacovigilance. Therapie 2001 ; 56 (6) : 785-791.
- 43 – CARPENTIER F, LAVILLE M, LEVERVE X et al.
Drug related illness in emergency departments : a multicentric study. Eur J Clin Pharmacol 1997 ; 52 : 82.
- 44 – CARSON J, STROM B.
Medicaid databases. In : STROM B, ed Pharmaco-epidemiology. 2nd ed Chichester : John WILEY & Sons Ltd ; 1994 : 29-38.
- 45 – CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE – Revue du Prat 1974 ; 24 : 4382-4384.
- 46 – CESTAC P, BAGHERI H, LAPEYRE-MESTRE M, SIE P, FOULADI A, MAUPAS E, FONTAN B, MASSIP P, MONTASTRUC J.
Utilisation and safety of low-molecular weight heparins : prospective observational study in medical inpatients. Drug Saf 2003 ; 26 (3) : 197-207.
- 47 – CHEN R, PLESS R, DESTEFANO F.
Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. J Autoimmune 2001 ; 16 : 309-318.
- 48 – CHMEL H.
Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. Am J Med 1995 ; 99 (2) 224 – 225.
- 49 – CLARK D, LAYTON D, SHAKIR S.
Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events ? : linking pharmacology with pharmacoepidemiology. Drug Saf 2004 ; 27 (7) : 427-456.

50 – CLINARD F, SGRO C, BARDOU M, HILLON P, DUMAS M, KREFT-JAIS C, ESCOUSSE A, BONITHON-KOPP C.

Association between concomitant use of several systemic NSAID and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol 2004 ; 60 (4) : 279-283.

51 – COMMUNICATION, de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Journal Officiel des Communautés européennes n° C229 du 22 juillet 1998.

52 – D'ARCY P, GRIFFIN J.

Thalidomide revisited. Adv Drug React Toxicol Rev 1994 ; 13 : 65-76.

53 – DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, MOLY C, FOURNIE A, MONTASTRUC J.

Drug use during pregnancy : survey in 250 women consulting university hospital center. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 (1) : 77-85.

54 – DANGOUMAU J, EVREUX J, JOUGLARD J.

Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Therapie 1978 ; 33 : 373-381.

55 – DANGOUMEAU J.

Origines de la pharmacologie clinique en France. Therapie 2002 ; 57 : 6-26.

56 – DEBOIS H, LOUPI E, SALIOU P, BLANGY H, LOEUILLE D, GILLET P.

Evaluation of tolerance to endovesical BCG treatment in France : analysis of severe adverse effects notified in 3 years. Prog Urol 2001 ; 11 (3) : 458 – 465.

57 – Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. JO du 14 mars 1995 : 3935-3938.

58 – Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique. JO du 7 mai 1995 ; 7373-7375.

59 – Décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Journal Officiel du 1^{er} avril 1999 ; 4847-4852.

60 – Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. JO du 31 janvier 2004 : 2239-2242.

61 – DETOURNAY B, FAGNANI F, POUYANNE P, HARAMBURU F, BEGAUD B, WELSCH M, IMBS J.

Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie* 2000 ; 55 : 137-139.

62 – DHANANI A, CASTOT A.

La pharmacovigilance européenne : aspects réglementaires. *Presse Med* 2000 ; 29 (2) : 107-110.

63 – Dictionnaire VIDAL OVP Editions du Vidal, Paris 2000.

64 – Directive 75/319/CE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. *Journal Officiel des Communautés Européennes* n° L 147 du 9 juin 1975
Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CE.

65 – Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel des Communautés européennes* du 28 novembre 2001 : L311/67-L311/100.

66 – Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/34-L136/57.

67 – DORMANN H, NEUBERT A, CRIEGEE-RIECK M, EGGER T, RADESPIEL-TROGER M, AZAZ-LIVSHITS T, LEVY M, BRUNE K, HAHN E.

Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine : the economic impact. *J Intern Med* 2004 ; 255 (6) : 653-663.

68 – EDWARDS B.

Managing the interface with marketing to improve delivery of pharmacovigilance within the pharmaceutical industry. *Drug Saf* 2004 ; 27 (8) : 609-617.

69 – EDWARDS I, COULTER D.

ACE inhibitors and anaemia. *NZ Med J* 1989 ; 102 (870) : 325.

70 – EDWARDS I.

The management of adverse drug reactions : from diagnosis to signal. Therapie 2001 ; 56 (6) : 727-733.

71 – EDWARDS R.

The international Society of Pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002 ; 11 (3) : 253-254.

72 – EINARSON T.

Drug – related hospital admissions. Ann Pharmacoth 1993 ; 27 : 832-840.

73 – ELMALEM J, MERIGOT P, CASTOT A, LAGIER G, EFTHYMIOU M.

Progression du rôle d'information d'un Centre Régional de Pharmacovigilance. Therapie 1986 ; 41 : 379-381.

74 – ESCOUSSE A, JEAN-PASTOR M, KREFT-JAIS C.

Retrospective of national pharmacovigilance surveys on drugs induced bullous, vesicular eruptions : methods and results. Therapie 2002 ; 57 (3) : 269-272.

75 – EVANS S, WALLER P, DAVIS S.

Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction report. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001 ; 10 (6) : 483-486.

76 – EVREUX J, LAGIER G.

The efficacy of pharmacovigilance – principles and proposals. Therapie 1976 ; 31 (5) : 581-586.

77 – EVREUX J, LOUPI E.

Responsability of meprobamate in bone marrow aplasia. Press Med 1985 ; 14 (14) : 793.

78 – FONTAINE A.

Current requirements and emerging trends for labelling as a tool for communicating pharmacovigilance findings. Drug Saf 2004 ; 27 (8) : 579-589.

79 – FORGET J, JASSON-MOULINIER M, BOURDIN G, SOUBRIE C.

Logiciel sur mesure pour Centre de Pharmacovigilance : présentation interactive. Therapie 1998 ; 53 : 169-196.

80 – FOURRIER A, IMBS J, ALPEROVITCH A, BEGAUD B.
Signal analysis in pharmacovigilance : comparaison between expected and notified number of cases. *Therapie* 1999 ; 54 : 276.

81 – FRANKLIN I, ELIAS E, HIRSCH C.
Fluconazole induced jaundice. *Lancet* 1990 ; 336 (8714) : 565.

82 – GARCIA-RODRIGUEZ L, SICK H.
Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 ; 343 : 769-772.

83 – GEIER D, GEIER M.
A review of the Vaccine Adverse Event Reporting System Database. *Expert Opin Pharmacother* 2004 ; 5 (3) : 691-698.

84 – GEIER M, GEIER D.
Hepatitis B vaccination safety. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 (3) : 370-374.

85 – GERLAND C, DELATTRE D, DUTEL C.
Pharmacovigilance européenne : bases réglementaires. *Lyon Pharmaceutique* 1995 ; 46 : 167-172.

86 – GHOLAMI K, SHALVIRI G.
Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 (2) : 236-240.

87 – GILLET P, GILLET-TERVER M, BANNWARTH B, TRECHOT P, PERE P et al.
Toxicodermia with antimalarial drugs. *Therapie* 1991 ; 46 : 391.

88 – GILLET P, HESTIN D, RENOULT E, NETTER P, KESSLER M.
Fluoroquinolone-induced tenosynovitis of the wrist mimicking de Quervain's disease. *Br J Rheum* 1995 ; 34 : 583-584.

89 – GONY M, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC J, FRENCH NETWORK OF REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTERS.
Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs : a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003 ; 26 (3) : 142-145.

90 – GOUT O.

Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001 ; 22 (2) : 151-154.

91 – GRAS-CHAMPEL V, PANNIER M, TELLIER V, VOYER A, ROUSSEL B, MASSON H, JEANJEAN P, MONTPELLIER D, CANAPLE S, TOUSSAINT P, ANDREJACK M.

Intracranial hemorrhages associated with oral anticoagulant therapy. Analysis of 38 cases. *Thérapie* 2002 ; 57 (3) : 297-301.

92 – GRIFFIN M.

Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998 ; 104 (suppl3A) : 23S-26S.

93 – GUILLAUME M, DE PREZ C, COGAN E.

Subacute mitochondrial liver disease in a patient with AIDS : relationship to prolonged fluconazole administration. *Am J gastroenterol* 1996 ; 91 (1) : 165-168.

94 – GUILLEMOT D, MAISON P, CARBON C, BOUVENOT G, IMBS J, ESCHWEGE E.

Enjeux de la pharmaco-épidémiologie en France. *Press Med* 1999 ; 28 : 493-499.

95 – GUILLERMIN C.

Etude la tératogénicité de quatre classes médicamenteuses utilisées en dermatologie : les rétinoïdes, les tétracyclines, les antifongiques, les antihistaminiques H1. 164 p. Th : Med : Nancy I : 1999 ; 15.

96 – GUT J, AURICHE M, SPRIET-POURRA C, JUILLET Y.

Etude critique des méthodes de surveillance des médicaments après mise sur le marché. *Thérapie* 1985 ; 40 : 313-319.

97 – HACHACHE T, KUENTZ F, FORET M, MILONGO R, MEFTAH H, CORDONNIER D.

Aggravation of anemia in a hypertensive hemodialysis patient by captopril treatment. *Nephrol* 1995 ; 16 (2) : 215-216.

98 – HANESSE B, LEGRAS B, ROYER RJ, GUILLEMIN F, BRIANCON S.

Adverse drug reactions : comparison of two report methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994 ; 3 : 223-229.

99 – HANESSE B, TRECHOT P, EL KOUCH S, PIERFITTE C, ROYER R, NETTER P.
Evaluation of reports on "pregnancy and drugs" received during period of 39 months by the Regional Pharmacovigilance Centre Lorraine (Nancy). *Thérapie* 1995 ; 50 (5) : 471-472.

100 – HARAMBURU F, BEGAUD B, PERE J.
Comparison of 500 spontaneous and 500 published reports of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 39 (3) : 287-288.

101 – HARAMBURU F, POUYANNE P, IMBS J, BLAYAC J, BEGAUD B et les CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.
Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. *Press Med* 2000 ; 29 (2) : 111- 114.

102 – HARTMANN K, DOSER A, KUHN M.
Post-marketing safety information : how useful are spontaneous reports ? *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 1999 ; 8 Suppl 1 : S65-71.

103 – HAUTEKEETE M, KOCKX M, NAEGELS S, HOLVOET J, HUBENS H, KLOPPLE G.
Cholestatic hepatitis related to quinolones : a report of two cases. *J Hepatol* 1995 ; 23 (6) : 759-760.

104 – HEGELE R.
Hemolytic anemia : possible complication of captopril therapy. *Can Med Assoc J* 1983 ; 129 (6) : 525-529.

105 – HEMMELGARN B, BLAIS L, COLLET J et al.
Automated databases and the need for fieldwork in pharmacoepidemiology. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 1994 ; 3 : 275-282.

106 – HENRY D, LIM L, GARCIA RODRIGUEZ L et al.
Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs : results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996 ; 312 : 1563-1566.

107 – HESTIN D, HANESSE B, FRIMAT L, TRECHOT P, NETTER P et al.
Metronidazole-associated hepatotoxicity in a hemodialyzed patient *Nephron* 1994 ; 68 : 286.

- 108 – HESTIN D, HANESSE B, FRIMAT L, RENAUDIN J, NETTER P et al.
Norfloxacin – induced nephrotic syndrome. Lancet 1995 ; 345 : 732-733.
- 109 – HIRAKATA H, ONOYAMA K, ISEKI K, KUMAGAI H, FUJIMI S, OMAE T.
Worsening of anemia induced by long – term use of captopril in hemodialysis patients.
Am J Nephrol 1984 ; 4 (6) : 355-360.
- 110 – HUGHES M, WHITTLESEA C, LUSCOMBE D.
Review of national spontaneous reporting schemes. Strengths and weaknesses. Adverse
Drug React Toxicol Rev 2002 ; 21 (4) : 231-241.
- 111 – IMBS J, POUYANNE P, HARAMBURU F, WELSCH M, DECKER N, BLAYAC
J, BEGAUD B et le réseau des CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.
Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics
français. Therapie 1999 ; 54 : 21-27.
- 112 – IMBS J, WELSCH M.
Drug vigilance. Rev Prat 2002 ; 52 (5) : 502-506.
- 113 – ISRAELI A, OI R, LEITERSDORF E.
Captopril – associated transient aplastic anemia. Acta haematol 1985 ; 73 (2) : 106-107.
- 114 – JACOBSON M, HANKS D, FERREL L.
Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. Am J Med 1994 ; 96 (2) : 188-190.
- 115 – JARERNSIRIPORNKUL N, KRSKA J, RICHARDS R, CAPPS P.
Patient reporting of adverse drug reactions : useful information for management ? Eur J
Pain 2003 ; 7 (3) : 219-224.
- 116 – JEANDEL C, PERRET C, BENE M, JOUANNY P, NETTER P et al.
Rheumatoid purpura type vasculitis induced by quinidine compounds. One case. Press
Med 1992 ; 21 : 2153.
- 117 – KHONG T, SINGER D.
Adverse drug reactions : current issues and strategies for prevention and management.
Expert Opin Pharmacother 2002 ; 3 (9) : 1289-1300.
- 118 – KIM C, MALEY B, MOHLER E.
Captopril and aplastic anemia. Ann Intern Med 1989 ; 111 (2) : 187-188.

119 – KODAMA K, JO T, FUJINARA Y, KUWAHARA T, KAWADA H, HARA Y, MATSUBARA W, HAMADA N, NOMOTO R.

An elderly case of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nippon Ronnen Igakkai Zasshi* 1993 ; 30 (2) : 130-137.

120 – LACOSTE-ROUSSILLON C, POUYANNE P, HARAMBURU F, MIREMONT G, BEGAUD B.

Incidence of serious adverse drug reactions in general practice : a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69 (6) : 458-462.

121 – LADEWSKI L, BELKNAP S, NEBEKER J, SARTOR O, LYONS E, KUZEL T, TALLMAN M, RAISCH D, AUERBACH A, SCHUMOCK G, KWAAN H, BENNETT C.

Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions cancer drugs from 2000 to 2002 : first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (20) : 3859-3866. Erratum in : *J Oncol* 2004 ; 22 (6) : 1169.

122 – LAVARENNE J, EVREUX J.

Modalités de l'information assurée par les centres régionaux de pharmacovigilance. Réflexion sur le bilan de l'activité au cours de l'année 1984. *Thérapie* 1986 ; 41 : 323-326.

123 – LAYTON D, KEY C, SHAKIR S.

Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias assessment with cisapride : Limitations of the pharmacoepidemiological studies conducted and proposals for the future. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 ; 12 (1) : 31-40.

124 – LAZAROU J, POMERANZ B, COREY P;

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 ; 279 : 1200-1205.

125 – LEBRUN-VIGNES B.

Pharmacovigilance in 2004 : why and how ? *Rev Med Interne*. 2004 ; 25 (7) : 487-489.

126 – LECHAT P.

Définitions et buts de la pharmacovigilance. *Actual Pharmac* 1974 ; 101 ; 16-18.

127 – LESKO S, O'BRIEN K, SCHWARTZ B, VEZINA R, MITCHELL A.

Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 1108-1115.

128 – LINDQUIST M.

Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004 ; 27 (12) : 857-870.

129 – LIVRY C, DISSON-DAUTRICHE A, JOLIMOY G, TABUTIAUX A, SGRO C.

Identification of drug misuse. Study of spontaneous notifications adverse drug events in a regional safety reporting centre. *Press Med* 2003 ; 32 (33) : 1552-1556.

130 – LUNDKVIST J, JONSSON B.

Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 ; 18 (3) : 275-280.

131 – MAC BRIDE W.

Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961 ; ii : 1358.

132 – MAC DONALD T, MORANT S, ROBINSON G et al.

Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure : cohort study. *BMJ* 1997 ; 315 : 1333-1337.

133 – MANN R, RAWLINS M, FLECHTER P, WOOD S.

Age and the spontaneous reporting of adverse reactions in the United Kingdom. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 1992 ; 1 : 19-23.

134 – MARTIN R, BISWAS P, FREEMANTLE S, PEARCE G, MANN R.

Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England : analysis of 48 cohort – studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 505-511.

135 – Martindale The Complete Drug Reference 32nd ed, The Pharmaceutical Press, London 1999.

136 – MAZE F, BEGAUD B.

Regional Centers of Pharmacovigilance : a complementary source of efficiency. *Therapie* 1998 ; 53 (4) : 397-400.

137 – MEDAWAR C, HERXHEIMER A.

A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med* 2003/2004 ; 16 : 5-19.

138 – MELNYCHUK D, MORIDE Y, ABENHAIM L.
Monitoring of drug utilization in public health activities : a conceptual framework. Can J Public Health 1993 ; 84 : 45-49.

139 – MEYBOOM R, ROYER R;
Causality classification at Pharmacovigilance centres in the European Community. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1992 ; 1 : 87-97.

140 – MEYBOOM R, LINDQUIST M, EGBERTS A, EDWARDS I..
Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. Drug Saf 2002 ; 25 (6) : 459-465.

141 – MEYER O.
Faut-il vacciner les patients atteints de maladies auto-immunes ? Rev Prat 2004 ; 54 (15) : 1631-1634.

142 – MILLER E, BLATMAN B, EINARSON T.
A survey of population-based drug databases in Canada. Can Med Assoc. J 1996 ; 15 : 1855-1864.

143 – MONTASTRUC J, BREFEL-COURBON C, SENARD J, BAGHERI H, FERREIRA J, RASCOL O, LAPEYRE-MESTRE M.
Sleep attacks and antiparkinsonian drugs : a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. Clin Neuropharmacol 2001 ; 24 (3) : 181-183.

144 – MONTASTRUC J, LAPEYRE-MESTRE M, BAGHERI H, FOOLADI A.
Gender differences in adverse drug reactions : analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. Fundam Clin Pharmacol 2002 ; 16 (5) : 343-346.

145 – MOORE N, NOBLET C, JOANNIDES R, OLLAGNIER M, IMBS J, LAGIER G.
Cough and the ACE Inhibitors. Lancet 1993 ; 341 : 61.

146 – MOORE N, NOBLET C, KREFT-JAIS C, LAGIER G, OLLAGNIER M, IMBS J.
La banque de cas du Système Français de Pharmacovigilance : Quelques exemples d'exploitation. Thérapie 1995 ; 50 : 557-562.

147 – MOORE N, LECOINTRE D, NOBLET C, MABILLE M.
Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998 ; 45 : 301-308.

148 – MOORE N, HALL G, STURKENBOOM M, MANN R, LAGNAOUI R, BEGAUD B.

Biases affecting the proportional reporting ratio (PPR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases : the exam of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 ; 12 (4) : 271-281.

149 – MOREL P, VANDEL B.

Adverse drug reaction monitoring and the Internet : evaluation of the use of the Internet by French Pharmacovigilance Centres and a non-exhaustive survey of web sites of interest for collecting information about adverse drug reaction. *Therapie* 1999 ; 54 : 525-532.

150 – MORIDE Y, HARAMBURU F, REQUEJO A, BEGAUD B.

Under-reporting of adverse drug reactions in general practice ? *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 43 (2) : 177-181.

151 – MUSCARA M, VERGNOLLE N, LOUREN F, TRIGGLE C, ELLIOTT S, ASFAHA S, WALLACE J.

Selective cyclo-oxygenase – 2 inhibition with celecoxib elevates blood pressure and promotes leukocyte adherence. *Br J Pharmacol* 2000 ; 129 : 1423-1430.

152 – NETTER P, PAILLE F, TRECHOT P, BANNWARTH B, ROYER R.

Les complications oesophagiennes d'origine médicamenteuse. Etude coopérative des centres de pharmacovigilance hospitalière français. *Therapie* 1988 ; 43 : 475-479.

153 – NETTER P, BANNWARTH B, FAURE G, TRECHOT P, ROYER R.

Penicillamine. Adverse effects : incidence study. *J Rheum* 1988 ; 15 : 1730-1732.

154 – NETTER P, CASTOT A, LARREY D, CARLIER P, BANNWARTH B et al.

Anti-inflammatoires non-steroidaux. Hépatites : comment. *Ann Rheum Dis* 1989 ; 48 : 439.

155 – NETTER J, CHOULOT J, DAGUES-BIE M, RANCE F, SAINT-MARTIN J et al.

Oligohydramnios and persistent neonatal pulmonary arterial hypertension after use of ketoprofen during pregnancy. *Sem Hop* 1990 ; 66 : 1953-1954.

156 – No authors listed.

Highlights of the 22nd French Pharmacovigilance meeting. *Prescrire Int* 2002 ; 11 (57) : 21-23.

157 – NOIZETTE I.

Les méthodes d'évaluation du bénéfice-risque en pharmacovigilance. 94 p. Th : Med : Nancy I : 1997 ; 006.

158 – OLIVIER P, BOULBES O, TUBERY M, LAUQUE D, MONTASTRUC J, LAPEYRE M.

Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice : a study in a French emergency department. Drug Saf 2003 ; 26 (2) : 133-134.

159 – OLIVIER P, DUGUE A, MONTASTRUC J.

Adverse cardiovascular and central neurologic reactions to sympathomimetics used as nasal decongestants : results of the French National Pharmacovigilance Survey. Therapie 2003 ; 58 (4) : 361-366.

160 – OLSSON S.

The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. Drug Saf 1998 ; 19 (1) : 1-10.

161 – OS I, BRATLAND B, DAHLOF B, GISHOLT K, SYVERTSEN J, TRETLI S.

Female sex as an important determinant of lisinopril – induced cough. Lancet 1992 ; 339 : 372.

162 – OSBORNE M, VOLLMER W, PEDULA K et al.

Lack of correlation of symptoms with specialist – assessed long-term asthma severity. Chest 1999 ; 115 : 85-91.

163 – PAIRET M, NETTER P et les participants de la table ronde n° 2 de GIENS XIV.

Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) : intérêts et limites. Therapie 1999 ; 54 : 433-445.

164 – PERAULT M, PINELLI A, CHAUVEAU I, SCEPI M, REMBLIER C, VANDEL B.

Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers. Therapie 1999 ; 54 : 183-185.

165 – PERE J, BEGAUD B, ALBIN H, DANGOUMAU J.

Effets indésirables non décrits : de l'observation aux données de la littérature. Therapie 1981 ; 36 : 237-240.

166 – PERE J, GODIN M, BEGAUD B, HARAMBURU F, ALBIN H.
Sensibilité et spécificité des critères d'imputabilité. *Thérapie* 1985 ; 40 : 307-312.

167 – PERE J, HARAMBURU F, BEGAUD B, BARAT C, LABORDE B, ALBIN H.
L'activité d'un centre régional de pharmacovigilance. Que peut-on évaluer, comment et dans quel but ? *Thérapie* 1987 ; 42 : 351-358.

168 – PERFECT J, LINDSAY M, DREW R.
Adverse drug reactions to systemic antifungals : prevention and management. *Drug Saf* 1992 ; 7 : 323-363.

169 – PETHICA B, PENROSE A, Mc KENZIE D et al.
Comparison of potency of inhaled beclomethasone and budesonide in New Zealand : retrospective study of computerised general practice records. *BMJ* 1998 ; 317 : 986-990.

170 – Physicians' Desk Reference 54nd ed, Medical Economics, 2000.

171 – PIERFITTE C, HANESSE B, ROYER R.
Enquête d'opinion sur la pharmacovigilance européenne : le sentiment des médecins français. *Thérapie* 1995 ; 50 : 171-172.

172 – PIERFITTE C, BEGAUD B, LAGNAOUI R, MOORE N.
Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs ? *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 (3) : 329-331.

173 – PIERFITTE C, ROYER R, MOORE N, BEGAUD B.
The link between sunshine and phototoxicity of sparfloxacin. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 (6) : 609-612.

174 – POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS J, BEGAUD B for the French Pharmacovigilance Centres.
Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. *BMJ* 2000 ; 320 : 1036.

175 – PRESCRIRE Rédaction.
Les photo-dermatoses dues aux médicaments. *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (205) : 283-290.

176 – PRESCRIRE Rédaction.
Médicaments récents : se préoccuper des effets indésirables. *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (230) : 513-514.

177 – PRESCRIRE Rédaction.

Effets indésirables cardiovasculaires des coxibs. Rev Prescrire 2002 ; 22 (231) : 596-597.

178 – PRESCRIRE Rédaction.

Bilan des effets indésirables des coxibs notifiés en France. Rev Prescrire 2002 ; 22 (232) : 670-675.

179 – PRESCRIRE Rédaction.

Effets indésirables : notifier et exiger la diffusion et la prise en compte des connaissances. Rev Prescrire 2002 ; 22 (232) : 675.

180 – PRESCRIRE Rédaction.

Europe et Médicament : les succès obtenus par les citoyens. Rev Prescrire 2004 ; 24 (252) : 542-548.

181 – PRESCRIRE Rédaction.

Effets indésirables : la notification directe par les patients est utile. Rev Prescrire 2004 ; 24 (253) : 621-622.

182 – RAINFORD K, QUADIR M.

Gastrointestinal damage and bleeding from non steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical and epidemiological aspects. Inflammopharmacology 1995 ; 3 : 169-190.

183 – RATREMA M, GUY C, NELVA A, BENEDETTI C, BEYENS M, GRASSET L, OLLAGNIER M, ASSOCIATION FRANCAISE DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. Drug-induced taste disorders : analysis of the French Pharmacovigilance Database and Litterature review. Therapie 2001 ; 56 (1) : 41-50.

184 - REGLEMENT (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Journal Officiel des Communautés européennes du 24 août 1993 : L 214/01-L 214/21.

185 – REGLEMENT (CE) n° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. Journal Officiel de l'Union Européenne du 30 avril 2004 : L136/1-L136/33.

186 – ROUGHHEAD E, GILBERT A, PRIMROSE J, SANSOM L.
Drug-related hospital admissions : a review of Australian studies published 1988-1996.
MJA 1998 ; 168 : 405-408.

187 – ROYER R, NETTER P, TRECHOT P.
Mécanisme des effets indésirables des médicaments. Ann Med Interne 1989 ; 140 : 618-619.

188 – ROYER R.
Pharmacovigilance. The French system. Drug Saf 1990 ; 5 suppl 1 : 137-140.

189 – ROYER R, BENICHO C.
Déclaration internationale des réactions indésirables médicamenteuses. Rapport final du groupe de travail CIOMS sur les effets indésirables. Therapie 1991 ; 46 : 173-178.

190 – ROYER R.
La Pharmacovigilance. Communication Partenaires Santé (n° spécial) Paris 1992 : 63 p.

191 – ROYER R.
Clinical pharmacology and pharmacoepidemiology future challenges for the European Community. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 1992 ; 30 : 449-452.

192 – ROYER R, PIERFITTE C, NETTER P.
Features of tendon disorders with fluoroquinolones. Therapie 1994 ; 49 : 75-76.

193 – SAISSI E, BEAU-SALINAS F, JOINVILLE-BERA A, LORETTE G, AUTRET-LECA E, CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.
Drugs associated with acute generalized exanthematic pustulosis. Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 (6-7) : 612-618.

194 – SCHMUTZ J, BARBAUD A, TRECHOT P.
Kétoprofène gel et effets cutanés : bilan d'une enquête de 337 notifications. Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 (3) : 285.

195 – SCHMUTZ J, BARBAUD A, TRECHOT P.
Rofécoxib et angioedème avec œdème pulmonaire hémorragique d'évolution fatale. Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 (12) : 1187.

- 196 – SCHMUTZ J, BARBAUD A, TRECHOT P.
Thalidomide : premier cas de gynécomastie. Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 (12) : 1187.
- 197 – SCHMUTZ J, BARBAUD A, TRECHOT P.
Effets secondaires des anti-TNF alpha. Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 (2) : 226.
- 198 – SCHMUTZ J, BARBAUD A, TRECHOT P.
Effets secondaires cutanés de l'imatinib (GLIVEC®). Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 (5) : 517-518.
- 199 – SGRO C, CLINARD D, OUAZIR K, CHANAY H, ALLARD C, GUILLEMINET C, LENOIR C, LEMOINE A, HILLON P.
Incidence of drug – induced hepatic injuries : a French population – based study. Hepatology 2002 ; 36 (2) : 451-455;
- 200 – SIMON J, HANESSE B, TRECHOT P, ALIOT E, NETTER P.
Recurrent thrombosis with carbamazepine. Therapie 1993 ; 48 : 491.
- 201 – SITBON G.
Revision of the European pharmaceutical legislation. Ann Pharm Fr 2004 ; 62 (3) : 201-206.
- 202 – STRAIR R, MITCH W, FALLER D, SKORECKI K.
Reversible captopril – associated bone marrow aplasia. Can Med Assoc J 1985 ; 132 (4) : 320-322.
- 203 – TAGGIASCO N, SAMUT B, DOREAU C.
European survey of independant drug information centers. Ann Pharmacother 1992 ; 26 : 422-428.
- 204 – THOREL J, DARAGON A, MANCHON N, COURTOIS H.
Acute cotrimoxazole – induced thrombocytopenia, facilitating role of phenobarbital (author's transl). Sem Hop 1981 ; 57 (17-18) : 914-915.
- 205 – TILLEMENT J, ALBENGRES E, AUZAS A.
Organization and future prospects of pharmacovigilance in France (aut transl). Therapie 1980 ; 35 (3) : 277-280.

206 – TORELLO J, DURAN J, ABADIN J.

Captopril – associated aplastic anemia. DICP 1990 ; 24 (5) : 543 – 544.

207 – TOUZE E, FOURRIER A, RUE-FENOUCHE C, RONDE-OUSTEAU V, JEANTAUD I, BEGAUD B, ALPEROVITCH A.

Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating case – control study. Neuroepidemiol 2002 ; 21 (4) : 180-186.

208 – TRECHOT P, ROYER R, GAIRE M, GASPARD M, NETTER P.

Etude sur 30 mois de la répartition des appels au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (Nancy). Therapie 1990 ; 45 : 43-46.

209 – TRECHOT P, NETTER P, MOORE N, VIDREQUIN A, BOISSEL P, VOLTZ C.

Reasons for the removal of an enteric-coated slow-release potassium preparation from the market in France. Am J Gastroenterol 1990 ; 85 : 330-331.

210 – TRECHOT P, MOORE N, BRESLER L, CASTOT A, GAY G, NETTER P et al.

Potassium chloride tablets and small bowel stenoses and perforations : two studies in the french pharmacovigilance system. Am J Gastroenterol 1994 ; 89 : 1268.

211 – TRECHOT P, GILLET P, GAY G, HANESSE B, NETTER P et al.

Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 1996 ; 55 : 936.

212 – TRECHOT P, BARBAUD A, REICHERT-PENETRAT S, DENEUX A, MARTIN S, GRANEL F, ANTUNES A, GILLET P, SCHMUTZ J.

Photosensibilité iatrogénique médicamenteuse et Banque Française de Pharmacovigilance. Etat des lieux en juin 1999. Nouv Dermatol 2000 ; 19 : 461-462.

213 – TRECHOT P.

Pharmacovigilance of anaphylactic shock from anesthetics over a 6 year period (from january 1994 to December 1999). Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 Suppl 1 : 34s – 37s. Erratum in : Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 (10) : 829.

214 – TRENQUE T, PIEDNOIR D, FRANCES C, MILLART H, GERMAIN M.

Report of withdrawal syndrome with the use of SSRIs : a case/non-case study in the French Pharmacovigilance Database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002 ; 11 (4) : 281-283.

215 – TRONTELL A.

Expecting the unexpected – drug safety, pharmacovigilance, a prepared mind. N Engl J Med 2004 ; 351 (14) : 1385-1387.

216 – TRUJILLO M, GALGIANI J, SAMPLINER R.

Evaluation of hepatic injury arising during fluconazole therapy. Arch Intern Med 1994 ; 154 (1) : 102-104.

217 – TUBERT P, BEGAUD B, HARAMBURU F, PERE J.

"Spontaneous" reporting of suspected adverse drug reactions – a reply. Br J Clin Pharmacol 1992 ; 33 : 462.

218 – VAN DER HEIJDEN P, VAN PUIJENBROEK E, VAN BUUREN S, VAN DER HOFSTEDE J.

On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems : the influence of under-reporting on odds ratios. Stat Med 2002 ; 21 (14) : 2027-2044.

219 – VAN GANSE E.

Utilisation de base de données en pharmacovigilance : deux exemples. Therapie 1995 ; 50 : 409-412.

220 – VAN GANSE E.

Utilisation de données informatisées en pharmaco-épidémiologie. Therapie 2000 ; 55 : 123-126.

221 – VAN GROOTHEEST A, VAN PUIJENBROEK E, DE JONG-VAN DEN BERG L.

Contribution of pharmacist to the reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002 ; 11 (3) 205-210.

222 – VAN GROOTHEEST K, VAN PUIJENBROEK E, DE JONG-VAN DEN BERG L.

Do pharmacist's reports of adverse drug reactions reflect patients' concern. Pharm World Sci 2004 ; 26 (3) : 155-159.

223 – VAN PUIJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K.

Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. Drug Saf 2003 ; 26 (5) : 293-301.

224 – VERHAAREN H, VANDE WALLE J, DEVLOO-BLANCQUAERT A.

Captopril in severe childhood hypertension – reversible anaemia with high dosage. Eur J Pediatr 1986 ; 144 (6) : 554-556.

225 – VINCENT C, STANHOPE N, CROWLEY-MURPHY M.
Reasons for not reporting adverse incidents : an empirical study. J Eval Clin Pract 1999 ; 5 (1) : 13-21.

226 – WALLEY T, MANTGANI A.
The UK General Practice Research Database. Lancet 1997 ; 350 : 1097-1099.

227 – WEISS J, KREBS S, HOFFMANN C, WERNER U, NEUBERT A, BRUNE K, RASCHER W.
Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward : a strategy for earl and detailed detection. Pediatrics 2002 ; 110 (2 Pt 1) : 254-257.

228 – WELLS C, LEVER A.
Dose-dependent fluconazole hepatotoxicity proven on biopsy rechallenge. J Infect 1992 ; 24 (1) : 111-112.

229 – WELSCH M, ALT M, RICHARD M, IMBS J.
Le réseau de pharmacovigilance français : structure et missions. Presse Med 2000 ; 29 (2) : 102-106.

230 – WEST R, SHERMAN G, DOWNEY W.
A record linkage study of valproate and malformations in Saskatchewan. Can J Public Health 1985 ; 76 : 226-228.

231 – WILLIAMS K.
Patients will be able to report drugs' side effects. BMJ 2004 ; 328 (7448) : 1095.

232 – WILSON A, THABANE L, HOLBROOK A.
Application of data mining techniques in Pharmacovigilance. Br J Pharmacol 2004 ; 57 (2) : 127-134.

233 – YUSUF S, MISHRA R;
Hepatic dysfunction associated with atenolol. Lancet 1995 ; 346 (8968) : 192.

234 – ZENUT M, FIALIA J, LAVARENNE J.
Educational interest of systematic collection of adverse drug reactions (with regard to an experience of nearly 20 years) Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998 ; 7 suppl 1 : S 51-53.

235 – ZENUT M et coll.

Safety profile of selective COX2 inhibitors : review of the French Pharmacovigilance Database. 6^{ème} congrès annuel de la société française de pharmacologie 23^{èmes} journées de pharmacovigilance Rennes avril 2002 : page 7 (abstract 034).

236 – ZERR D, ALEXANDER E, DUCHIN J, KOUTSKY L, RUBENS C.

A case – control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics 1999 ; 103 : 783-790.



ANNEXES



ABREVIATIONS UTILISEES

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AVK	Antivitamine K
BØ	Bibliographie négative
B⊕	Bibliographie positive
BQF	Banque Française de Pharmacovigilance
CN	Commission Nationale
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CT	Comité Technique
DCI	Dénomination commune internationale
EI	Effet indésirable
EIM	Effet indésirable médicamenteux
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDR	Physicians' Desk Reference
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SEI	Suspicion d'effet indésirable
V	Vidal
XR	X Reactions



TABLEAUX

Tableau I	p 44	Table de décision combinant les critères chronologiques
Tableau II	p 44	Table de décision combinant les critères sémiologiques.
Tableau III	p 44	Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.
Tableau IV	p 52	Critères de choix entre étude de cohorte et étude cas-témoin.
Tableau V	p 70	Répartition par année et sur 10 ans des questions $B\ominus$ dans l'année où elles sont posées.
Tableau VI	p 72	Répartition par année et sur 10 ans des questions $B\oplus$ dans les ouvrages de 2000
Tableau VII	p 73	Répartition par année et sur 10 ans du nombre et du taux des questions $B\oplus$ dans le Vidal de 2000
Tableau VIII	p 75	Répartition par année et sur 10 ans des questions $B\ominus$ restantes après étude dans le Vidal de 2000, et $B\oplus$ dans le Martindale 1999, le PDR 2000 et X Reactions 2000.
Tableau IX	p 105	Répartition des questions $B\oplus$ en 2000 chez les patients traités par 3 médicaments ou plus.
Tableau X	p 106	Répartition des 3 classes médicamenteuses et des 3 organes-cibles concernés le plus fréquemment par les SEI positivées en 2000.
Tableau XI	p 109	RCP modifiés dans les 3 classes médicamenteuses prédominantes.
Tableau XII	p 110	RCP modifiés dans les 3 classes médicamenteuses prédominantes, pour les EI concernant les 3 organes-cibles les plus fréquemment touchés.
Tableau XIII	p 117	Dates des modifications des RCP en fonction des dates des questions posées pour la 1 ^{ère} fois au CRPV de Nancy, et celles des publications relatives à ces SEI.

DIAGRAMMES – FIGURE

- Diagramme 1** p 55 Evolution du nombre d'observations recueillies et du nombre d'informations demandées à l'ensemble des CRPV depuis la création du système de PV français.
- Diagramme 2** p 71 Répartition par année des questions reçues au CRPV de Nancy de 1983 à 1992 et des questions B $\ominus$ dans l'année où elles sont posées.
- Diagramme 3** p 74 Répartition par année des questions B $\oplus$ dans les ouvrages de 2000 et des questions B $\oplus$ dans le Vidal de 2000.
- Diagramme 4** p 76 Répartition par année des questions B $\ominus$ restantes après étude dans le Vidal de 2000, et B $\oplus$ dans le Martindale 1999, le PDR 2000 et X Reactions 2000.
- Diagramme 5** p 78 Répartition par classes médicamenteuses des 360 questions B $\oplus$ en 2000.
- Diagramme 6** p 80 Répartition par organes-cibles des 360 questions B $\oplus$ en 2000.
- Figure 1** p 31 Système national de PV.



VU

NANCY, le **7 janvier 2005**

Le Président de Thèse

NANCY, le **7 janvier 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. GILLET**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **14 janvier 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

-

Professeur **J.P. FINANCE**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

L'auteur recherche si une demande de renseignement reçue au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy de 1983 à 1992 est devenue un effet indésirable reconnu en 2000.

La première partie porte sur les définitions concernant la pharmacovigilance, son organisation, ses méthodes et surtout sa mission d'information.

Dans la deuxième partie, l'auteur présente l'étude, sa méthodologie et les résultats quantitatifs relatifs aux questions décrites "effet indésirable" dans les sources bibliographiques de 2000. Puis il expose les résultats qualitatifs en fonction des classes médicamenteuses, des organes-cibles et des effets indésirables.

Dans la troisième partie, la discussion permet d'analyser les couples "médicament-effet indésirable" reconnus tenant une place prépondérante, les résultats chez les patients polymédiqués et les questions non résolues dans les ouvrages de 2000.

Le rôle de la publication des effets indésirables, en particulier dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, est présenté à partir d'exemples issus de l'étude. Enfin est abordé l'intérêt d'une base de données des demandes de renseignement et de leurs réponses commune à tous les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, en liaison avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

SUMMARY :

The author tries to know if the inquiries received in the French Regional Pharmacovigilance Centre of Nancy from 1983 till 1992 became adverse drug reactions known in 2000.

The first part presents the definitions concerning the pharmacovigilance, its organization, its methods and especially its mission to inform.

In the second part, the author presents the study, its methodology, the quantitative results relative to the described questions "adverse drug reactions" in the 2000 bibliographical reference sources. Then he explains the qualitative results, according to the medicinal categories, the concerned organs and the adverse effects.

In the third part, the discussion enables one to analyze the relationship "medical drug – adverse drug reaction" known to hold a dominating place, the results on the patients with several treatments and the questions unresolved in the 2000 medical literature.

The role of the publication of the adverse drug reactions, particularly in the "Summary of the Product's Characteristics" is presented from examples stemming from the study.

To conclude the author examines the interest of a database of inquiries and their answers, common to all the French Regional Pharmacovigilance Centres in contact with the French Agency of Sanitary Safety of Health Products.

TITRE EN ANGLAIS :

EVOLUTION OF THE DRUG INFORMATION FOR THE PRESCRIPTION GUIDANCE. TEN YEARS OF EXPERIENCE AT THE FRENCH REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTRE OF LORRAINE

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2005

MOTS CLEFS : Pharmacovigilance – Centre Régional de Pharmacovigilance – Médicament – Effet indésirable – Notification – Signal – Pharmacoépidémiologie – Demande de renseignement – Information – Publication – Prévention – Base de données.

KEY – WORDS : Pharmacovigilance – French Regional Pharmacovigilance Centers – Drug – Adverse drug reactions – Spontaneous reporting – Signal – Pharmacoepidemiology – Medical inquiry – Information – Publication – Prevention – Database

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
